

Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2007

Denis E O'Donnell MD¹ Chair*, Shawn Aaron MD^{2*}, Jean Bourbeau MD^{3*}, Paul Hernandez MD^{4*}, Darcy D Marciniuk MD^{5*}, Meyer Balter MD⁶, Gordon Ford MD⁷, André Gervais MD⁸, Roger Goldstein MD⁶, Rick Hodder MD², Alan Kaplan MD⁹, Sean Keenan MD¹⁰, Yves Lacasse MD¹¹, Francois Maltais MD¹¹, Jeremy Road MD¹⁰, Graeme Rocker MD⁴, Don Sin MD¹⁰, Tasmin Sinuff MD¹², Nha Voduc MD²

D O'Donnell, S Aaron, J Bourbeau, et al. *Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2007.* *Can Respir J* 2007;14(SB):5B-32B.

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie respiratoire majeure au Canada, à la fois évitable et traitable. Notre compréhension de la physiopathologie de cette maladie complexe continue d'évoluer, et notre capacité d'offrir un traitement efficace aux personnes atteintes s'est améliorée considérablement. La présente initiative en matière d'éducation de la Société canadienne de thoracologie (SCT) vise à fournir de l'information à jour au sujet des progrès dans le domaine, afin que les patients atteints de cette maladie reçoivent des soins optimaux fondés sur des données probantes solides. Depuis la publication des dernières recommandations de prise en charge de la SCT en 2003, on a mis au jour une pléthore de nouvelles données scientifiques. Le groupe de travail de la SCT a évalué consciencieusement les conséquences de ces nouvelles connaissances en matière de soins cliniques optimaux, et le présent document contient les conclusions tirées de cet examen. Les faits saillants de cette mise à jour sont de nouvelles données épidémiologiques sur la mortalité et la prévalence de la MPOC, qui en révèlent l'émergence comme trouble de santé d'importance pour les femmes, une nouvelle rubrique sur les comorbidités de la MPOC, une plus grande attention accordée aux bienfaits significatifs de l'association des thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques et un nouvel exposé sur la prévention des exacerbations aiguës. On propose un système révisé de stratification pour établir la gravité de l'obstruction des voies aériennes, de même que d'autres suggestions sur le meilleur moyen de procéder à l'évaluation clinique de chaque patient atteint de cette maladie complexe. Les résultats du plus grand essai clinique aléatoire jamais entrepris dans le domaine de la MPOC ont récemment été publiés, ce qui a permis au groupe de travail de présenter des recommandations probantes sur le rôle de la pharmacothérapie moderne. Le groupe de travail espère que ces nouvelles lignes de pratique, qui reflètent une analyse rigoureuse des publications récentes, aideront les dispensateurs de soins dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie courante.

Mots-clés : *Prise en charge; Lignes directrices nationales; Maladie respiratoire obstructive*

Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major respiratory illness in Canada that is both preventable and treatable. Our understanding of the pathophysiology of this complex condition continues to grow and our ability to offer effective treatment to those who suffer from it has improved considerably. The purpose of the present educational initiative of the Canadian Thoracic Society (CTS) is to provide up to date information on new developments in the field so that patients with this condition will receive optimal care that is firmly based on scientific evidence. Since the previous CTS management recommendations were published in 2003, a wealth of new scientific information has become available. The implications of this new knowledge with respect to optimal clinical care have been carefully considered by the CTS Panel and the conclusions are presented in the current document. Highlights of this update include new epidemiological information on mortality and prevalence of COPD, which charts its emergence as a major health problem for women; a new section on common comorbidities in COPD; an increased emphasis on the meaningful benefits of combined pharmacological and nonpharmacological therapies; and a new discussion on the prevention of acute exacerbations. A revised stratification system for severity of airway obstruction is proposed, together with other suggestions on how best to clinically evaluate individual patients with this complex disease. The results of the largest randomized clinical trial ever undertaken in COPD have recently been published, enabling the Panel to make evidence-based recommendations on the role of modern pharmacotherapy. The Panel hopes that these new practice guidelines, which reflect a rigorous analysis of the recent literature, will assist caregivers in the diagnosis and management of this common condition.

*Membre du Comité de rédaction

¹Université Queen's, Kingston; ²Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario); ³Université McGill, Montréal (Québec); ⁴Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse); ⁵Université de la Saskatchewan, Saskatoon (Saskatchewan); ⁶Université de Toronto, Toronto (Ontario); ⁷Université de l'Alberta, Calgary (Alberta); ⁸Université de Montréal, Montréal (Québec); ⁹Family Physician Airways Group of Canada, Richmond Hill (Ontario); ¹⁰Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique); ¹¹Université Laval, Sainte-Foy (Québec); ¹²Université McMaster, Hamilton (Ontario)

Correspondance : Dr Denis E O'Donnell, Division de la médecine respiratoire et des soins intensifs, Département de médecine, Université Queen's, 102, rue Stuart, Kingston (Ontario) K7L 2V6. Téléphone : 613-548-2339, télécopieur : 613-549-1459, courriel : odonnell@post.queensu.ca
For the English version of this article, please visit www.lung.ca/cts-sct

LE PROCESSUS D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS

Le groupe de travail de la Société canadienne de thoracologie (SCT) a évalué toutes les communications critiquées par des pairs publiées au sujet de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) de 2003 à aujourd'hui. Quinze spécialistes se sont penchés sur les sujets qui leur ont été confiés et chacun a soumis au groupe de travail son analyse et ses recommandations, qui ont fait l'objet de discussions au cours de deux réunions distinctes. On a attribué à chaque recommandation une pondération fondée sur des critères indiqués au Tableau 1 (1). On a distribué aux membres du groupe, afin d'obtenir leurs commentaires et leur approbation finale, un document de travail résumant les critiques scientifiques et des recommandations issues d'un consensus (version i). La distribution générale de la version révisée (ii) visait à réunir des commentaires d'experts de l'extérieur représentant des sociétés affiliées (médecine familiale, soins infirmiers, physiothérapie, thérapie respiratoire, pharmacie). C'est cette version finale qui inclut les révisions provenant de ces nombreux experts qui a été soumise pour publication.

DÉFINITION

La MPOC est une maladie respiratoire causée surtout par le tabagisme et caractérisée par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, de l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des exacerbations de fréquence et de sévérité croissantes.

On soupçonne habituellement une MPOC chez les gros fumeurs qui ont une dyspnée progressive à l'effort, toussent, produisent des expectorations et ont souvent des infections des voies respiratoires. Il faut évaluer par spirométrie la fonction pulmonaire de tous les patients chez lesquels on soupçonne une MPOC (2). Le rapport du volume expiratoire maximal seconde sur la capacité vitale forcée (VEMS/CVF) constitue la mesure la plus importante qui permet de déterminer qu'il y a déficit obstructif (2). Un rapport VEMS/CVF de moins de 0,7 après l'administration d'un bronchodilatateur indique une obstruction à l'écoulement d'air qui n'est pas entièrement réversible et qui doit être présente pour établir un diagnostic de MPOC.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MPOC AU CANADA

Mortalité

En 2004, la MPOC a été la quatrième cause de mortalité en importance tant chez les hommes que chez les femmes au Canada (3), ce qui représente une augmentation importante par rapport à 1999 : la maladie venait alors au cinquième rang (4). En 2004, 5 152 hommes et 4 455 femmes sont morts de MPOC, ce qui représente une augmentation de plus de 12 % du taux de mortalité chez les femmes par rapport à 1999 (3,4). Le nombre de décès attribuables à la MPOC chez les femmes a augmenté de 117 % de 1988 à 2003 et surpassera probablement celui des décès chez les hommes avant longtemps (3,4) (Figure 1). Le nombre de décès chez les hommes a diminué de 7 % pendant la même période, mais il demeure élevé. Les taux de mortalité normalisés selon l'âge grimpent en flèche chez les 75 ans et plus. Le changement de la composition selon l'âge de la population, qui compte de plus en plus de 65 ans et plus, entraînera des augmentations soutenues des taux de mortalité attribuables à la MPOC (en particulier chez les femmes) dans l'avenir prévisible. Les taux de mortalité estimés représentent en outre une sous-estimation importante parce que l'on code

TABLEAU 1
Degrés de certitude*

Degré de certitude
1. Données probantes provenant d'un essai randomisé ou d'une méta-analyse ou plus
2. Données probantes provenant d'au moins une étude de cohortes bien conçue ou d'une étude cas-témoin
3. Consensus dégagé par des groupes d'experts et fondé sur l'expérience clinique
On a subdivisé les données probantes en d'autres catégories
A. Données probantes solides à l'appui d'une recommandation d'utiliser
B. Données probantes moyennes à l'appui d'une recommandation d'utiliser
C. Données probantes médiocres à l'appui d'une recommandation d'utiliser ou de ne pas utiliser
D. Données probantes modérées à l'appui d'une recommandation de ne pas utiliser
E. Données probantes solides à l'appui d'une recommandation de ne pas utiliser

*Schéma utilisé auparavant par la Société canadienne de thoracologie pour l'élaboration de lignes directrices (1)

souvent autrement la cause principale du décès sous un autre diagnostic, comme l'insuffisance cardiaque globale ou la pneumonie (5).

Prévalence

Il est probable que les estimations actuellement disponibles de la prévalence fondée sur l'autodéclaration ou sur les diagnostics des médecins sous-représentent considérablement la prévalence réelle de la MPOC (6,7). Selon l'édition 2005 de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, 4,4 % des Canadiens de 35 ans ou plus (plus de 700 000 adultes) ont une MPOC probable, compte tenu de l'autodéclaration et des diagnostics posés par des professionnels de la santé (4). Dans le même groupe d'âge, la prévalence s'établit actuellement à 3,9 % chez les hommes et à 4,8 % chez les femmes. La prévalence globale de MPOC probable est stable depuis 1994-1995, même si les questions utilisées pour réunir l'information ont changé un peu au fil des ans. En 2000-2001, la prévalence de la MPOC probable augmentait avec l'âge tant chez les hommes que chez les femmes (Figure 2). Les femmes présentent une prévalence plus élevée de MPOC dans tous les groupes d'âge, sauf chez les 75 ans et plus, groupe où la prévalence est plus élevée chez les hommes (hommes, 11,8 %; femmes, 7,5 %).

FACTEURS DE RISQUE

Au Canada, la fumée de cigarette constitue le principal facteur déclencheur inflammatoire de la MPOC. La MPOC fait son apparition chez certains fumeurs mais non chez d'autres à cause d'une interaction complexe entre l'hôte sensible et son environnement mouvant. Certains facteurs de l'hôte ont été bien étudiés, dont la carence en α_1 -antitrypsine (AAT) et des antécédents d'infections virales et d'hyperactivité bronchique au cours de l'enfance. Les expositions professionnelles et la pollution atmosphérique sont au nombre des facteurs de risque environnementaux autres que l'exposition à la fumée de tabac (3,8,9).

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MPOC

La MPOC est caractérisée par des manifestations

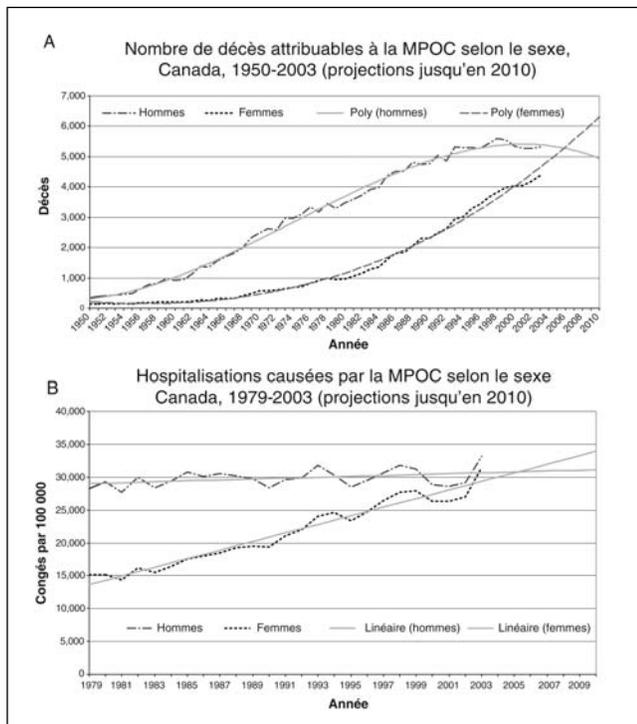


Figure 1) Nombre de décès (A) et d'hospitalisations (B) attribuables à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), chiffres réels et projections, au Canada. Codes de la Classification internationale des maladies, 10e édition (CIM10) : J40-J44. À noter que les systèmes de codage de ce problème ont changé en 1968, 1978 et 2000, ce qui peut avoir un effet sur les tendances. Le taux normalisé est fondé sur la population canadienne de 1991. Avant 1993, inclut seulement les 10 provinces canadiennes. Source : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Agence de la santé publique du Canada, 2006, fondé sur les données de l'état civil de Statistique Canada

physiopathologiques complexes et diverses. L'inflammation persistante des petites et des grandes voies aériennes ainsi que du parenchyme pulmonaire et de sa vascularisation se manifeste dans des formes combinées très variables qui diffèrent d'un patient à l'autre.

On comprend de mieux en mieux ce phénomène inflammatoire (10-22). Il y a des signes d'inflammation des voies aériennes même au début de la maladie, lorsque les anomalies révélées par la spirométrie sont mineures (23). Le processus inflammatoire de la MPOC persiste longtemps après le retrait du stimulus déclencheur (fumée de cigarette) (22). Il est clair que le processus inflammatoire de la MPOC diffère à de nombreux égards importants de celui de l'asthme (18,24).

Limitation du débit expiratoire

La limitation du débit expiratoire est le signe physiopathologique caractéristique de la MPOC. Cette limitation fait son apparition à cause de facteurs intrinsèques aux voies aériennes qui en accroissent la résistance (p. ex., inflammation de la muqueuse et œdème, remodelisation des voies aériennes et fibrose, et sécrétions), ainsi que de facteurs extrinsèques (p. ex., réduction de l'ancrage des voies aériennes à cause de l'emphysème et compressions extraluminales régionales par des alvéoles adjacentes surgonflées) (19,20,23). La destruction causée par l'emphysème réduit aussi le recul

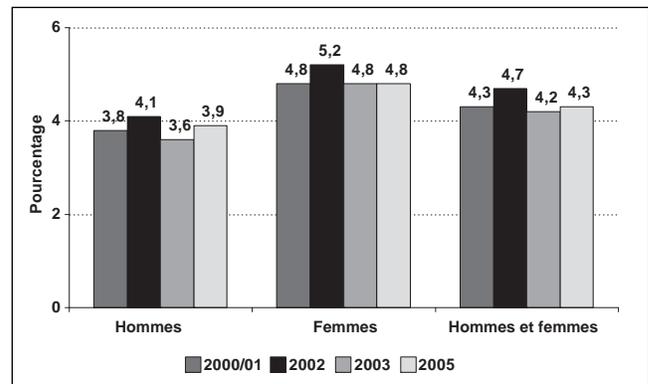


Figure 2) Prévalence de la maladie pulmonaire obstructive chronique diagnostiquée par un médecin chez les adultes canadiens de 35 ans et plus, selon le sexe, en 2000/2001, 2002, 2003 et 2005. Source : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Agence de la santé publique du Canada, fondé sur des données tirées de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (fichier partagé), Statistique Canada, 2006

pulmonaire élastique et, par conséquent, la pression motrice du débit expiratoire, ce qui complique encore davantage la limitation du débit. Le système nerveux autonome, qu'il est possible de manipuler par pharmacologie, module aussi le calibre des voies aériennes dans les cas de MPOC.

Hyperinflation pulmonaire

La limitation du débit expiratoire conjuguée à un collapsus dynamique des petites voies aériennes compromet la capacité des patients d'expulser l'air au cours d'une expiration forcée et naturelle, ce qui produit une rétention d'air et la surinflation pulmonaire (Figure 3). Le volume d'air contenu dans les poumons à la fin de l'expiration naturelle (c.-à-d. volume pulmonaire en fin d'expiration) augmente et constitue une variable dynamique continue dans les cas de MPOC. Lorsque la fréquence respiratoire grimpe en flèche (et que le temps d'expiration diminue) comme c'est le cas, par exemple, chez un sujet atteint de MPOC qui fait de l'exercice, il se produit une surinflation pulmonaire dynamique attribuable à la rétention d'air, ce qui contribue à la dyspnée (25). On a démontré qu'une hyperinflation aiguë qui s'ajoute à l'hyperinflation chronique constitue un important déterminant de l'essoufflement au cours de l'exercice et des exacerbations de MPOC (25-29).

Complications respiratoires

Insuffisance respiratoire : Les inégalités régionales au niveau de la ventilation et de la perfusion dans les poumons compromettent l'absorption de l'oxygène et l'élimination du gaz carbonique, ce qui mène à l'hypoxémie et à l'hypercapnie.

Hypertension pulmonaire : Conjuguée aux effets vasoconstricteurs de l'hypoxie chronique, la destruction du lit vasculaire causée par l'emphysème contribue à l'hypertension pulmonaire et à l'insuffisance cardiaque droite (30). De nouvelles données indiquent que l'hypertension pulmonaire est attribuable aux effets toxiques directs de la fumée de tabac sur le système vasculaire pulmonaire, ce qui entraîne la production de médiateurs vasoactifs d'origine endothéliale et le remodelage vasculaire. On constate des changements semblables à ceux que l'on trouve dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (31,32). La présence de

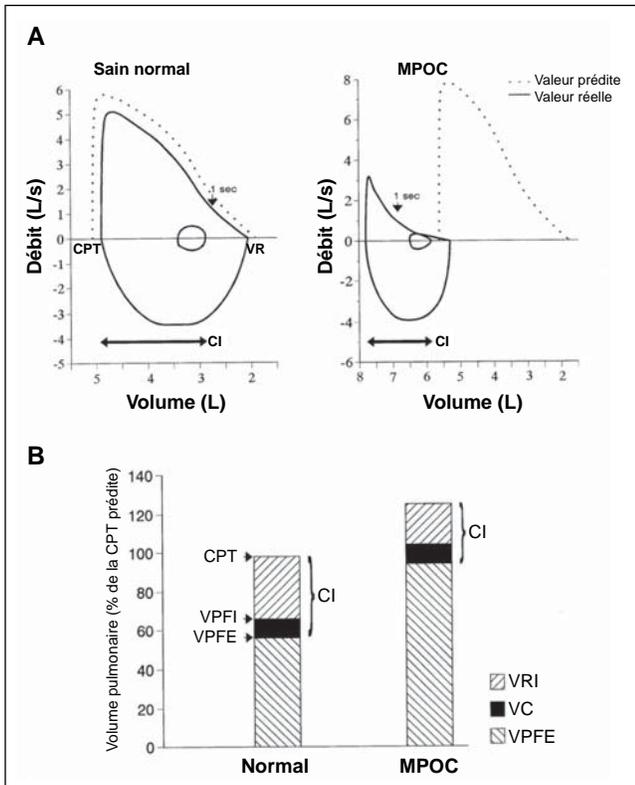


Figure 3) Courbes débit – volume maximal au repos (spirométrie) (A) et volumes pulmonaires (B) chez un patient typique qui a la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). VPFE volume pulmonaire en fin d'expiration; VPFI volume pulmonaire en fin d'inspiration; CI capacité inspiratoire; VRI volume de réserve inspiratoire; VR volume résiduel; CPT capacité pulmonaire totale; VC volume courant

l'hypertension pulmonaire dans les cas de MPOC signe un pronostic pauvre (33,34). L'hypertension pulmonaire importante au repos est rarement cause de problème dans les cas de MPOC et elle atteint une minorité seulement de patients. Lorsque l'hypertension pulmonaire sévère se manifeste dans les cas de MPOC au stade moins avancé, il faut envisager la présence d'une autre pathologie (35).

COMORBIDITÉ DANS LES CAS DE MPOC

Dans le cadre de la récente étude « *Toward a Revolution in COPD Health* » (TORCH) qui portait sur une révolution dans le traitement de la MPOC (36) et au cours de laquelle on a suivi pendant trois ans plus de 6 000 patients atteints de MPOC, on a attribué 35 % des décès à des causes pulmonaires, 27 % à une pathologie cardiovasculaire, 21 % au cancer et dans 7 % des cas, on ne connaissait pas la principale cause du décès. Comorbidité signifie la présence d'une entité morbide reconnue et distincte qui coexiste avec la principale maladie d'intérêt. On associe à la MPOC de nombreux problèmes de comorbidité et en particulier ceux qui ont trait à l'appareil cardiovasculaire. L'ostéopénie et l'ostéoporose (37), le glaucome et les cataractes (38), la cachexie et la malnutrition (39), la dysfonction musculaire périphérique (40), le cancer (41) et le syndrome métabolique (42) sont d'autres comorbidités souvent associées à la MPOC. Les taux de dépression reconnus dans les cas de MPOC varient de 20 % à 50 % et augmentent en fonction de la gravité de la maladie (43,44).

Soriano et al (38) ont constaté que comparativement aux sujets témoins, les patients atteints de MPOC présentent un risque accru d'angine (augmentation d'un facteur de 1,67) et d'infarctus du myocarde (augmentation d'un facteur de 1,75). Ils présentent aussi un risque accru de fractures (augmentation d'un facteur de 1,58) et de glaucome (augmentation d'un facteur de 1,29). Sidney et al (45) ont constaté que comparativement à des sujets témoins jumelés selon l'âge et le sexe, les patients atteints de MPOC avaient 2,7 fois plus de chances d'être hospitalisés pour une arythmie ventriculaire, 2,1 fois plus de chances de l'être pour une fibrillation auriculaire, deux fois plus de chances d'être hospitalisés pour une angine, 1,9 fois plus de l'être pour un infarctus du myocarde et qu'ils étaient 3,9 fois plus susceptibles d'être hospitalisés pour une insuffisance cardiaque globale. Dans l'ensemble, les patients atteints de MPOC étaient 1,8 fois plus susceptibles de mourir de causes cardiovasculaires et deux fois plus susceptibles d'être hospitalisés à cause d'une pathologie cardiovasculaire que les sujets témoins jumelés selon l'âge et le sexe (45).

Le cancer du poumon et les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de mortalité dans les cas de MPOC légère ou modérée, tandis que dans les cas qui sont à un stade plus avancé (VEMS de moins de 60 % de la valeur prédite), l'insuffisance respiratoire devient la principale cause. Même chez les patients atteints de MPOC à un stade avancé, les événements cardiovasculaires causent toutefois environ 20 % du total des décès (42). Les maladies cardiovasculaires entraînent aussi l'hospitalisation des patients atteints de MPOC. Dans le cadre de l'étude sur la santé pulmonaire (46), p. ex., les problèmes cardiovasculaires ont causé 42 % des premières hospitalisations et 44 % des deuxièmes hospitalisations de patients qui avaient une MPOC au stade relativement bénin. En guise de comparaison, les problèmes respiratoires ont causé 14 % des hospitalisations.

Les comorbidités ne font pas qu'alourdir le risque que représentent certaines causes de mortalité : elles augmentent aussi le risque de mortalité toutes causes confondues dans les cas de MPOC. Antonelli Incalzi et al (47) ont constaté qu'un VEMS de moins de 0,59 L (risque de hasard [RH]=1,49) et l'âge (RH=1,04), ainsi que des signes d'hypertrophie du ventricule droit révélés par électrocardiographie (RH=1,76), l'insuffisance rénale chronique (RH=1,79) et l'infarctus ou l'ischémie du myocarde (RH=1,42) étaient d'importants prédicteurs du risque de mortalité à cinq ans qui avaient une sensibilité globale de 63 % et une spécificité de 77 %.

La dysfonction musculaire périphérique représente également une comorbidité importante. Dans les cas de MPOC à un stade plus avancé, lorsque la dyspnée immobilise les patients, on constate des anomalies métaboliques et structurelles mesurables des muscles locomoteurs périphériques. On estime à 30 % la prévalence de l'amyotrophie et elle augmente en fonction de la gravité de la maladie (48). Ces anomalies des muscles périphériques contribuent à l'intolérance de l'exercice (49) et découlent des effets combinés de l'immobilité, de l'altération du statut nutritionnel, d'une hypoxie prolongée et, peut-être, d'une inflammation systémique persistante (50,51). La perte de masse musculaire est un prédicteur de mortalité, sans égard à la fonction pulmonaire (52,53).

Le lien mécaniste entre la MPOC et les comorbidités n'est pas certain. La MPOC et un grand nombre des comorbidités ont un facteur de risque en commun, soit la fumée de

cigarette. Depuis quelque temps, des données mettent en cause une inflammation systémique et pulmonaire comme lien commun entre la MPOC et certaines comorbidités comme le cancer du poumon, la pathologie cardiovasculaire et la cachexie (54-61).

ÉVALUATION CLINIQUE

L'importance d'un diagnostic précoce

Le sous-diagnostic de la MPOC demeure un problème important et beaucoup de patients présentent déjà une atteinte pulmonaire avancée au moment où le diagnostic est posé (62). Jumelé à des mesures d'abandon du tabac qui portent fruit, le diagnostic précoce produit d'importantes retombées à long terme pour la santé (63). On a démontré que l'abandon du tabac chez les patients atteints de MPOC légère ralentit le déclin du VEMS et altère ainsi l'évolution naturelle de la maladie (63,64). Il peut aussi être important de diagnostiquer la maladie et de la prendre en charge plus rapidement compte tenu de la disponibilité de pharmacothérapies modernes efficaces qui améliorent les symptômes et l'état de santé des patients atteints de MPOC. Au cours d'une étude récente (65), environ 50 % des sujets chez qui on a diagnostiqué une MPOC par dépistage ont reçu un nouveau traitement à la suite du diagnostic.

Les données probantes courantes n'appuient pas le dépistage général de la MPOC chez des sujets asymptomatiques et c'est pourquoi on ne le recommande pas. On recommande plutôt des tests de spirométrie ciblés pour poser un diagnostic précoce chez les sujets à risque de MPOC (8,9,66-69). Un rapport VEMS/CVF de moins de 0,7 après l'administration d'un bronchodilatateur confirme la présence d'une obstruction des voies aériennes qui n'est pas entièrement réversible et l'on reconnaît actuellement en général que c'est le seul critère qui permet de diagnostiquer la MPOC. Le rapport fixe peut toutefois aboutir à des diagnostics faussement positifs chez les personnes âgées (70). Il peut être préférable de comparer le rapport VEMS/CVF aux limites inférieures de la normale corrigées selon l'âge et la taille (c.-à-d. au dessous du cinquième percentile de la normale prédite) (71). Si le diagnostic est incertain, il convient de référer le patient à un spécialiste pour une évaluation plus poussée.

Il n'existe actuellement pas de critères factuels cliniques qui aident à guider le soignant lorsqu'il s'agit de choisir les sujets à risque de MPOC pour une spirométrie diagnostique. L'Association pulmonaire canadienne suggère que les patients de plus de 40 ans et qui fument ou qui ont cessé de fumer soient soumis à une spirométrie s'ils répondent oui à n'importe laquelle des questions suivantes :

1. Toussez-vous régulièrement?
2. Crachez-vous régulièrement des sécrétions (mucus)?
3. Êtes-vous essoufflé lorsque vous accomplissez des tâches simples?
4. Est-ce que vous entendez des sifflements dans vos poumons à l'effort ou durant la nuit?
5. Avez-vous souvent des rhumes qui durent plus longtemps que chez les gens de votre entourage?

L'exacerbation aiguë est une manifestation clinique initiale courante de la MPOC. C'est pourquoi on recommande aux

TABLEAU 2
Échelle de la dyspnée du Conseil de recherches médicales

Description des stades

- 1 Le patient ne s'essouffle pas, sauf en cas d'effort vigoureux.
- 2 Le patient manque de souffle lorsqu'il marche rapidement sur une surface plane ou qu'il monte une pente légère.
- 3 Le patient marche plus lentement que les gens du même âge sur une surface plane parce qu'il manque de souffle ou arrête pour reprendre son souffle lorsqu'il marche à son rythme sur une surface plane.
- 4 Le patient s'arrête pour reprendre son souffle après avoir marché environ 100 verges (90 m) ou après avoir marché quelques minutes sur une surface plane.
- 5 Le patient est trop essoufflé pour quitter la maison ou s'essouffle lorsqu'il s'habille ou se déshabille

Tiré de la référence 72

fumeurs de longue date (qui fument toujours ou qui ont cessé de fumer) qui consultent un médecin pour le traitement d'une infection des voies respiratoires, de passer une spirométrie diagnostique élective, lorsque les symptômes aigus se seront estompés et que leur état sera stabilisé.

Les indices objectifs de l'obstruction des voies respiratoires fluctuent souvent au fil du temps, mais ils doivent persister et ne pas devenir entièrement normaux si l'on veut diagnostiquer une MPOC. C'est pourquoi il est possible que l'on ne puisse diagnostiquer la MPOC au cours de la première évaluation.

Recommandations

- Les données probantes n'appuient pas le dépistage de l'ensemble de la population au moyen de la spirométrie en cabinet pour détecter la MPOC (degré de certitude : 2C).
- Le dépistage ciblé de sujets à risque de MPOC qui présentent des symptômes, conjugué à des conseils intensifs sur l'abandon du tabac, peut ralentir l'évolution de la maladie (degré de certitude : 1A).

Évaluation clinique du patient atteint de MPOC

Anamnèse : L'évaluation clinique commence par une anamnèse détaillée qui doit inclure les éléments suivants :

1. Quantification de la consommation de tabac : nombre total de paquets-années = (nombre de cigarettes fumées par jour ÷ 20) × nombre d'années de tabagisme. Il faut aussi consigner les expositions professionnelles ou environnementales à d'autres irritants pulmonaires.
2. Évaluation de la gravité de l'essoufflement en fonction de l'échelle de dyspnée du Conseil de recherches médicales (CRM) (72) (Tableau 2). Les cotes du CRM fournissent de l'information sur le pronostic de survie dans les cas de MPOC (73).
3. Évaluation de la fréquence et de la gravité des exacerbations.
4. Évaluation des symptômes qui pourraient indiquer des complications de la MPOC, comme l'enflure des chevilles qui pourrait indiquer la présence d'un cœur pulmonaire. Des antécédents de perte de poids progressive (conjuguée à une réduction de la masse sans

tissu adipeux) annoncent un pronostic médiocre dans les cas de MPOC (53).

5. Évaluation des symptômes qui indiquent la présence de comorbidités (p. ex., pathologies cardiaques et circulatoires, cancer du poumon, ostéoporose, troubles de l'appareil locomoteur, anxiété et dépression).
6. Évaluation du traitement médical en cours.

Examen médical : Même s'il est important, l'examen médical des patients atteints de MPOC n'est habituellement pas un acte diagnostique et même un examen médical attentif peut sous-estimer la présence d'une limitation importante de l'écoulement d'air. Lorsque la maladie est au stade plus avancé, des signes d'hyperinflation pulmonaire, d'insuffisance cardiaque droite et l'amyotrophie généralisée peuvent être évidents (74). Il faut un examen médical pour évaluer la présence de comorbidités possibles.

Examens : Il faut obtenir une spirométrie suite à l'administration de bronchodilatateurs pour aider à évaluer la gravité de l'obstruction des voies respiratoires afin de diagnostiquer une MPOC.

Autres tests de fonction pulmonaire : On peut soumettre certains patients à des tests de fonction pulmonaire plus poussés afin de caractériser le phénotype de la MPOC plus précisément sur le plan clinique. Ces tests supplémentaires peuvent inclure d'autres tests de fonction des voies aériennes (fonction des petites voies aériennes), des tests de capacité inspiratoire, de volume pulmonaire statique, de capacité de diffusion et de fonction des muscles respiratoires.

Épreuves d'effort : L'épreuve de marche d'une durée de six minutes est un test utile de l'incapacité fonctionnelle et fournit de l'information sur le pronostic (75,76). Il est possible de mesurer avec précision la désaturation de l'oxygène artériel au cours de la marche au moyen d'un sphygmo-oxymètre. L'épreuve d'effort cardiopulmonaire (77) produit une excellente mesure objective du déficit pulmonaire et l'absorption maximale d'oxygène limitée par les symptômes au cours d'une épreuve d'effort en augmentant progressivement la charge constitue un facteur indépendant de pronostic dans les cas de MPOC (78). L'épreuve d'effort cardiopulmonaire joue aussi un rôle établi dans l'évaluation préchirurgicale, en particulier chez les patients dont la maladie est à un stade plus avancé. Les épreuves d'efforts d'endurance sur bicyclette à charge constante peuvent servir à évaluer l'effet des interventions thérapeutiques (79,80).

Analyses sanguines : Il faut envisager d'analyser les gaz du sang artériel chez les patients dont le VEMS est de moins de 40 % de la valeur prédite si leur saturation de l'oxygène artériel est faible (moins de 92 % selon l'oxymétrie) (81), ou chez lesquels on soupçonne une insuffisance respiratoire (77). On peut procéder à des analyses du sang veineux pour évaluer la polycythémie, l'anémie, la concentration d'AAT et le type d'inhibiteurs de protéase (77).

Nutrition et fonction des muscles squelettiques : On peut soumettre certains patients à une évaluation de l'état nutritionnel (p. ex., indice de masse corporelle, masse maigre de l'organisme) et de la fonction des muscles périphériques (p. ex., tests de force et d'endurance, absorptiométrie à rayons-x en double énergie et tomographie).

Radiologie : Les radiographies pulmonaires ne permettent pas d'établir le diagnostic de MPOC, mais elles sont souvent nécessaires pour exclure des comorbidités. La tomographie

à haute résolution peut servir à déterminer l'étendue et la distribution de la dilatation des espaces aériens caractéristique de l'emphysème, mais on ne l'exige pas de routine (77).

Échocardiographie : L'échocardiographie, y compris l'estimation Doppler de la pression systolique maximale du ventricule droit, peut servir à évaluer l'hypertension pulmonaire chez certains patients (77).

Examen cytologique des expectorations : Même s'il est préférable de valider l'obstruction des voies aériennes par spirométrie, il est possible de valider l'inflammation des voies aériennes par des dénombrements quantitatifs de cellules dans des expectorations provoquées ou spontanées, parce que la bronchite est un élément constituant important des caractéristiques des pathologies des voies aériennes et qu'elle est difficile à reconnaître sans mesure (82). Les numérations cellulaires différentielles des expectorations peuvent aider à décider s'il faut prescrire des corticostéroïdes inhalés (CSI), ou à détecter une infection qu'il peut être nécessaire de traiter au moyen d'un antibiotique (83,84).

Il n'y a actuellement pas de données probantes qui permettent de déterminer si la détection d'une bronchite à éosinophiles qui réagit aux stéroïdes dans les cas de MPOC ou d'asthme indique qu'une thérapie de longue durée aux corticostéroïdes s'impose. Une stratégie de traitement fondée sur les dénombrements cellulaires des expectorations pour guider la thérapie réduit les exacerbations chez les patients atteints de MPOC (85).

Biomarqueurs : On utilise des biomarqueurs comme la protéine C réactive et l'examen cytologique des expectorations pour étudier la physiopathologie cellulaire et moléculaire sous-jacente de la MPOC. Ces marqueurs peuvent aider à prédire l'évolution de la maladie, son instabilité, sa réaction au traitement (nouveau et courant) et la mortalité qui en découle (41,86,87). On sait que des facteurs génétiques jouent sur la sensibilité à l'apparition de la MPOC. De plus en plus de publications appuient la mesure des gènes candidats et des marqueurs, mais jusqu'à maintenant, on n'a trouvé aucun gène ni mis au point aucun marqueur de dépistage utile sur le plan clinique pour identifier les fumeurs sensibles (88-90).

D'autres examens visant à déterminer des comorbidités s'imposent souvent chez les patients dont la MPOC est au stade plus avancé (voir ci-dessus).

Suivi des patients

On ne s'entend pas sur les paramètres qu'il faudrait utiliser couramment pour tracer l'évolution de la maladie chez chaque patient. On a historiquement utilisé le taux de déclin du VEMS pour évaluer l'évolution de la maladie. Le déclin est souvent plus rapide chez les fumeurs actifs (64) et il semble plus important chez les patients qui ont des exacerbations fréquentes (91). D'autres résultats importants qui donnent de l'information visant à évaluer le pronostic comprennent le nombre et la gravité des exacerbations et des hospitalisations (92-97), l'âge (78,98-101), le statut nutritionnel (masse corporelle [52], masse sans tissu adipeux [53], l'indice de masse corporelle [53,78,99,102]), la présence d'anomalies au niveau des échanges gazeux (capacité de diffusion [78,101,103], les gaz sanguins artériels [99,100,103], le recours à une oxygénothérapie de longue durée [104]), l'échelle de la dyspnée du CRM (73,78,105), le rapport de la capacité inspiratoire sur la capacité pulmonaire totale (105),

la tolérance à l'exercice (distance parcourue en marchant en six minutes [75,105], l'absorption maximale d'oxygène [78], le niveau maximal d'effort atteint [98]), l'utilisation de corticostéroïdes oraux (100,101), la présence de comorbidités (42,47) et la présence d'une hypertension pulmonaire (33,34).

Stratification de la gravité de la maladie dans les cas de MPOC

La plupart des paradigmes actuels servant à stratifier la gravité de la maladie utilisent le VEMS (106,107). Le lien est toutefois relativement faible entre le VEMS et le risque de mortalité et l'on ne s'entend pas sur le système de stratification du risque qu'il faudrait utiliser. Des patients qui ont des anomalies relativement mineures révélées par la spirométrie peuvent présenter des symptômes importants à l'effort et une investigation plus poussée peut s'imposer. Le système idéal utiliserait un indice composé et une évaluation du déficit (fonction), de l'incapacité (activité) et du handicap (participation). L'indice BODE (indice de masse corporelle, obstruction des voies aériennes, dyspnée et capacité d'exercice) est un système d'évaluation détaillée de la gravité de la maladie publié récemment et qui prédit mieux la survie que le VEMS seulement (108). Même s'il est nécessaire pour les besoins du diagnostic et du suivi de la maladie, le lien entre l'intensité des symptômes, la capacité d'exercice et la qualité de vie est toutefois moins bon (26,109). L'échelle de la dyspnée du CRM constitue une mesure clinique facile et utile qui reflète plus fidèlement l'effet global de la maladie chez les patients atteints de MPOC (Tableau 3).

Recommandation

- La spirométrie est nécessaire pour poser le diagnostic et elle est utile dans l'évaluation de la sévérité de l'obstruction des voies respiratoires. Après avoir posé un diagnostic fondé sur la spirométrie, il faut toutefois personnaliser les décisions relatives à la prise en charge selon la sévérité des symptômes et l'incapacité mesurée selon l'échelle du CRM (degré de certitude : 3A).

Le Tableau 3 présente un système simple de stratification de la sévérité qui repose à la fois sur la spirométrie et sur le stade de la dyspnée selon le CRM. On reconnaît que le lien entre les mesures de l'incapacité et les symptômes subjectifs peut être faible chez certains patients en particulier. Ce système de stratification doit être validé officiellement, mais il présente néanmoins des renseignements cliniques importants qui guident les décisions relatives au traitement.

Diagnostic différentiel de MPOC

MPOC et asthme : Dans la plupart des cas, les médecins peuvent distinguer facilement la MPOC de l'asthme (Tableau 4). Chez un faible pourcentage de patients, la distinction de diagnostic peut toutefois poser un défi et exiger une investigation plus poussée. Chez les patients atteints de MPOC, les symptômes font en général leur apparition plus tard dans la vie si les patients ont déjà fumé beaucoup. Dans les cas de MPOC, les symptômes sont chroniques et évoluent lentement au fil des ans tandis que dans les cas d'asthme, les symptômes d'essoufflement sont plus intermittents et sont moins susceptibles d'être associés à une incapacité progressive. Lorsque les patients présentent les caractéristiques cliniques décrites ci-dessus et une obstruction

TABLEAU 3
Classification de la sévérité de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) établie par la Société canadienne de thoracologie selon les symptômes et l'incapacité*, et déficit de la fonction pulmonaire

Classification selon les symptômes et l'incapacité	
Stade de la MPOC	Symptômes
Légère	Essoufflement en raison de la MPOC [†] en marchant rapidement sur une surface plane ou qu'il monte une pente légère (CRM 2)
Modérée	Essoufflement en raison de la MPOC [†] , obligeant à arrêter pour reprendre son souffle après avoir marché environ 100 m (ou après quelques minutes) sur une surface plane (CRM 3-4)
Sévère	Essoufflement en raison de la MPOC [†] , empêchant de quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant (CRM 5), ou présence d'une insuffisance respiratoire chronique ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite
Classification selon le déficit de la fonction pulmonaire	
Stade de la MPOC	Spirométrie (après administration d'un bronchodilatateur)
Léger	VEMS ≥80 % de la valeur prédite, VEMS/CVF <0,7
Modéré	50 % ≤ VEMS <80 % de la valeur prédite, VEMS/CVF <0,7
Sévère	30 % ≤ VEMS <50 % de la valeur prédite, VEMS/CVF <0,7
Très sévère	VEMS <30 % de la valeur prédite, VEMS/CVF <0,7

*Il faut un rapport entre le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) de moins de 0,7 pour poser un diagnostic de MPOC; [†]en présence de pathologies non reliées à la MPOC qui peuvent provoquer de l'essoufflement (p. ex., dysfonction cardiaque, anémie, faiblesse musculaire, troubles métaboliques), il se peut que les symptômes ne reflètent pas fidèlement la gravité de la maladie. Il faut classer avec prudence la gravité de la MPOC chez les patients qui ont des comorbidités et d'autres facteurs qui peuvent contribuer à l'essoufflement. Echelle de la dyspnée du Conseil de recherches médicales (CRM)

persistante des voies aériennes (c.-à-d. rapport VEMS/CVF de moins de 0,7 suite à l'administration d'un bronchodilatateur) après avoir fait l'essai d'une thérapie active aux bronchodilatateurs, ces caractéristiques suggèrent fortement un diagnostic de MPOC. Il faut insister sur le fait qu'une réaction importante au bronchodilatateur n'exclut pas le diagnostic de MPOC, ce qui est important.

MPOC et asthme combinés : Il importe de repérer les patients qui ont la combinaison asthme et MPOC (p. ex., patients asthmatiques gros fumeurs). En pratique, la contribution relative de chaque maladie à l'obstruction des voies aériennes est souvent difficile à déterminer. Les patients chez lesquels on constate une amélioration importante du VEMS (p. ex., qui dépasse 0,4 L) à la suite de l'administration par inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action ont probablement de l'asthme sous-jacent (110). La variabilité diurne marquée des débits expiratoires maximaux ou des fluctuations importantes dans le temps de toute mesure de l'obstruction des voies aériennes indique aussi la présence de l'asthme. Des améliorations importantes des résultats de spirométrie à la suite de l'administration de stéroïdes par inhalation ou par voie orale indiquent aussi la présence de l'asthme. On a démontré l'existence d'un lien important seulement entre le nombre d'éosinophiles de référence dans des expectorations provoquées avant le traitement et la réversibilité de l'obstruction des voies aériennes à la suite d'un traitement aux corticostéroïdes oraux (degré de certitude : 3B) (111-113). Il faut évaluer plus à fond l'utilité possible de ce test en pratique clinique. Les patients qui ont la combinaison asthme et MPOC peuvent bénéficier d'une

TABEAU 4
Différences cliniques entre l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

	Asthme	MPOC
Âge à l'apparition	Habituellement <40 ans	Habituellement >40 ans
Antécédents de fumeur	Pas de lien de cause à effet	Habituellement plus de >10 paquets-années
Expectorations	Peu fréquentes	Fréquentes
Allergies	Fréquentes	Peu fréquentes
Évolution de la maladie	Stable (avec exacerbations)	Détérioration progressive (avec exacerbations)
Spirométrie	Se normalise souvent	Peut s'améliorer mais ne se normalise jamais
Symptômes cliniques	Intermittents et variables	Persistants

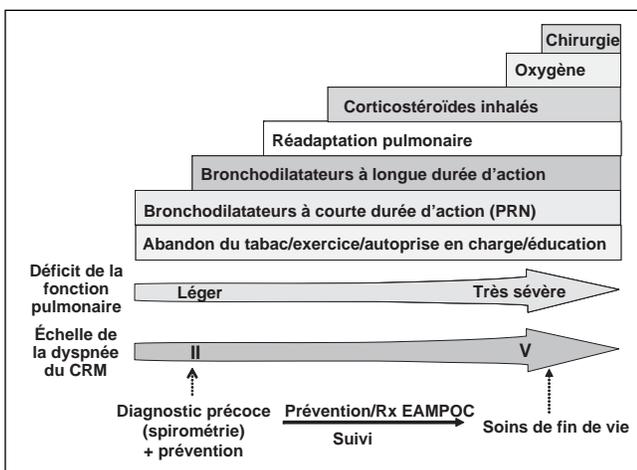


Figure 4) Approche intégrée de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). EAMPOC – exacerbation aiguë de la MPOC; CRM Conseil de recherches médicales; PRN au besoin; Rx traitement

thérapie combinée aux bêta₂ agonistes et aux anticholinergiques et si la composante asthme est dominante, il peut être justifié de commencer plus tôt à administrer des CSI. Il faut de plus personnaliser les plans d'éducation et d'autoprise en charge des pathologies mixtes. Les plans refléteront des objectifs et des résultats escomptés du traitement différents de ceux des patients qui ont une pathologie ou l'autre seulement. **MPOC – Diagnostic différentiel d'essoufflement chronique :** Les problèmes cardiovasculaires, une pathologie vasculaire pulmonaire (p. ex., embolies pulmonaires), un déconditionnement sévère, l'obésité, l'anémie, une pneumopathie interstitielle et, rarement, une maladie neuromusculaire sont au nombre des autres problèmes inclus dans le diagnostic différentiel posé dans le cas des patients âgés qui ont un essoufflement progressif. Les patients dont la MPOC est au stade avancé ont souvent plusieurs comorbidités (voir ci-dessus).

Quand référer un patient à un spécialiste

Il peut être approprié de référer un patient à un spécialiste lorsqu'on n'est pas certain du diagnostic, que les symptômes sont graves ou disproportionnés par rapport au niveau de

TABEAU 5
Prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique symptomatique* légère

Programmes d'éducation et d'abandon du tabac
Prévention des exacerbations (vaccinations)
Début d'une thérapie aux bronchodilatateurs
Encouragement de l'activité physique régulière
Suivi rapproché et surveillance de la maladie

*Échelle de dyspnée du Conseil de recherches médicales, grade 2 ou rapport du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) sur la capacité vitale forcée de <0,70 après l'administration de bronchodilatateurs; VEMS ≥80 % de la valeur prédite

l'obstruction, que l'on constate un déclin accéléré de la fonction (déclin du VEMS de 80 mL ou plus par année sur deux ans) et que les symptômes font leur apparition lorsque le patient est jeune. Les spécialistes peuvent aussi aider à évaluer et prendre en charge les patients qui ne répondent pas à la thérapie aux bronchodilatateurs ou ceux qui ont besoin de réadaptation pulmonaire ou d'une évaluation en vue d'une oxygénothérapie. On peut aussi avoir besoin de l'aide de spécialistes pour prendre en charge des patients qui ont des exacerbations graves ou répétitives de la MPOC, ceux qui ont des comorbidités complexes et ceux qu'il faut évaluer en vue d'une intervention chirurgicale (c.-à-d. bullectomie, chirurgie de l'emphysème, transplantation de poumons).

PRISE EN CHARGE DE LA MPOC

La prise en charge de la MPOC vise à :

1. empêcher la maladie d'évoluer (abandon du tabac);
2. réduire la fréquence et la gravité des exacerbations;
3. atténuer l'essoufflement et les autres symptômes respiratoires;
4. améliorer la tolérance à l'exercice et l'activité quotidienne;
5. traiter les exacerbations et les complications de la maladie;
6. améliorer l'état de santé;
7. réduire la mortalité.

On peut s'attendre à ce que la thérapie s'intensifie en passant du stade 2 au stade 5 du CRM. Les patients dont la maladie est au stade 3 à 5 du CRM souffrent d'une incapacité qui nécessite une stratégie plus intensive de prise en charge intégrée afin d'optimiser les résultats, ce qui comprendra dès le départ des interventions pharmacothérapeutiques et non pharmacologiques combinées (Figure 4). Le Tableau 5 présente une approche de prise en charge des patients dont les symptômes de MPOC sont plus légers (dyspnée du CRM : stade 2).

ÉDUCATION

Il faut personnaliser les éléments constituant de l'éducation sur la MPOC parce qu'ils varieront en fonction de la sévérité de la maladie. Le Tableau 6 présente des éléments constituant importants de l'éducation. Il n'y a pas de lien entre l'éducation seule et l'amélioration de la fonction pulmonaire ou des résultats des épreuves à l'effort (114). On a démontré que des

TABEAU 6
Éléments constitutifs d'un programme d'éducation des patients sur la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

- Abandon du tabac (degré de certitude : 1A)
- Information de base : physiopathologie et justification des traitements médicaux
- Efficacité de la technique d'utilisation de l'inhalateur
- Autoprise en charge avec la participation d'un chargé de cas (degré de certitude : 1A)
- Reconnaissance et traitement précoces des exacerbations aiguës de MPOC
- Moyens de soulager la dyspnée
- Directives préalables ou questions de fin de vie
- Identification de ressources d'éducation

interventions d'éducation précises comme les programmes d'autoprise en charge avec l'aide d'un gestionnaire de cas et l'abandon du tabac jouent un rôle efficace dans la réduction de l'utilisation des ressources du secteur de la santé, à la fois de celles qui ont trait à la prise en charge des exacerbations aiguës de MPOC (EAMPOC) et les autres (63,115).

Recommandation

- Une intervention d'éducation, du patient et des membres de sa famille en conjonction avec la surveillance et le support fondé sur des principes d'autoprise en charge particuliers à la maladie est utile et devrait faire partie du continuum de la prise en charge optimale de la MPOC au Canada (degré de certitude : 1A).

ABANDON DU TABAC

En 2005, 22 % des Canadiens de 12 ans et plus fumaient toujours et c'est la cohorte des 20 à 24 ans qui comptait le pourcentage le plus élevé de fumeurs (c.-à-d. 28 %) (116) (Figure 5). Le lien entre le statut de fumeur et l'apparition d'une MPOC significative sur le plan clinique est complexe et dépend de l'âge, du sexe et de la définition spirométrique utilisée dans le cas de la MPOC (117). Comme l'Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique, la SCT exige un rapport VEMS/CVF de moins de 0,70 pour appuyer le diagnostic de MPOC. À partir de ce critère, on a démontré que 25 % des fumeurs actuels qui ont plus de 45 ans ont une MPOC (117). Au cours de la même étude par observations, la prévalence de la MPOC chez les fumeurs et les fumeuses de 61 à 62 ans s'établissait à 39 % et 46 % respectivement. Beaucoup d'autres fumeurs présenteront des signes objectifs de dommages aux petites voies aériennes. L'abandon du tabac améliore seulement légèrement le VEMS. Le déclin subséquent du VEMS peut toutefois recommencer à tendre vers celui du non-fumeur, ce qui aide à retarder l'apparition de l'incapacité attribuable à la MPOC. L'abandon du tabac constitue l'intervention la plus efficace pour réduire le risque d'apparition de la MPOC et en ralentir l'évolution (degré de certitude : 1A). L'abandon entraînera un soulagement des symptômes que constituent la toux chronique, les expectorations, l'essoufflement et la respiration sifflante, et réduira le risque de maladies cardiovasculaires et de cancer du poumon et d'autres organes. Même si environ 41 % des fumeurs essaient de cesser de fumer chaque année, à peu près 10 % seulement y parviennent et ne recommencent pas (118).

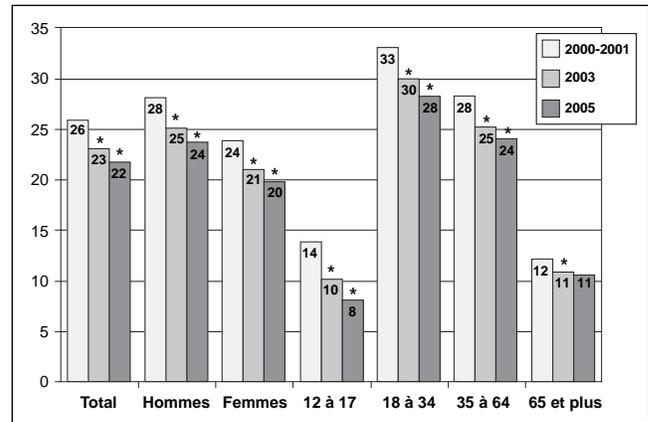


Figure 5) Pourcentage des fumeurs âgés de 12 ans et plus au Canada, 2000-2001 à 2005

Au moins 70 % des fumeurs consultent un médecin chaque année et l'on considère que les conseils sur l'abandon du tabac aident beaucoup à cesser de fumer (119). Les conseils sur l'abandon du tabac donnés à tous les fumeurs, qu'ils aient ou non une maladie chronique, par des médecins (degré de certitude : 1A), des professionnels de la santé non médecins (degré de certitude : 2A) et dans le cadre de conseils individuels et collectifs (degré de certitude : 1A) accroissent l'abandon (119).

Le recours aux médicaments, y compris aux thérapies de remplacement de la nicotine et au bupropion, un antidépresseur, double environ les taux d'abandon et est recommandé à moins qu'il n'y ait des contre-indications (119,120) (degré de certitude : 1A) (Tableau 7). La thérapie de remplacement de la nicotine conjuguée au bupropion peut avoir des effets additifs (121). On a démontré qu'un nouvel agoniste partiel de l'acétylcholine nicotinique, la varenicline, est plus efficace que le bupropion ou qu'un placebo (degré de certitude : 1A). On a démontré qu'à court et à long terme, la varenicline est plus efficace qu'un placebo (122-126), et qu'à court terme, elle est plus efficace que le bupropion (122,123). Les résultats démontrant l'avantage à long terme de la varenicline sur le bupropion manquent toutefois d'uniformité après un an de suivi (122,123,125).

Recommandation

- Il faut offrir systématiquement à tous les fumeurs des interventions minimales d'une durée de moins de trois minutes en comprenant que des conseils plus intensifs conjugués à une pharmacothérapie produiront les taux d'abandon les plus élevés et qu'on devrait y avoir recours aussi souvent que possible (degré de certitude : 1A).

PHARMACOTHÉRAPIE CONTRE LA MPOC

Les bronchodilatateurs constituent actuellement la pierre angulaire de la pharmacothérapie contre la MPOC (Figure 6). Les bronchodilatateurs agissent en diminuant le tonus des muscles lisses des voies aériennes, ce qui améliore le débit expiratoire et l'évacuation pulmonaire, et réduit l'hyperinflation. Il existe peu de renseignements sur l'efficacité de la pharmacothérapie chez les patients qui ont une MPOC plus légère (c.-à-d. VEMS dépassant les 65 % la valeur prédite), et c'est pourquoi il est impossible de produire des

TABLEAU 7
Aides pharmacologiques à l'abandon du tabac

Médicament	Posologie	Durée, utilisation et avantage	Contre-indications	Effets indésirables
Gomme à la nicotine				
Nicorette	2 mg gomme si <25 cigarettes/jour maximum 24/jour	Jusqu'à 12 semaines, mais plus longtemps au besoin. Un morceau de gomme à l'heure ou au besoin. Mastiquer deux à trois fois et garder la gomme entre la gencive et la joue de 30 à 60 s; répéter pendant 30 minutes. Ne pas manger ni boire 15 minutes avant ou après afin de laisser absorber la nicotine.	Infarctus du myocarde* récent; angine instable*; arythmie cardiaque grave*; accident vasculaire cérébral récent	Brûlure, douleur à la mâchoire, hoquet
Nicorette Plus	4 mg de gomme si ≥25 cigarettes/jour, maximum 24/jour	Retarde la prise de poids pendant qu'on l'utilise.	Grossesse et allaitement†; patients <18 ans	
Timbre de nicotine	21 mg/24 h	4 semaines	Infarctus du myocarde* récent; angine instable*; arythmie cardiaque grave*; accident vasculaire cérébral récent; grossesse et allaitement†; patients <18 ans; allergie au ruban adhésif; dermatite généralisée	Réaction dermique locale, rêves d'apparence réelle
Nicoderm	14 mg/24 h	2 semaines		
ou Habitrol	7 mg/24 h	2 semaines		
		Si <10 cigarettes/jour, commencer à la dose la plus basse. Il faut personnaliser le sevrage et la durée. Placer le timbre à un endroit relativement sans poils, habituellement entre le cou et la taille.		
Inhalateur de nicotine				
Inhalateur	10 mg/cartouche/20 min.	Utiliser des bouffées continues fréquentes × 20 min. par cartouche ou au besoin. Utiliser pendant au plus 12 semaines et réduire ensuite progressivement sur 6 à 12 semaines. Ne pas manger ni boire 15 minutes avant ou après pour laisser absorber la nicotine.	Hypersensibilité au menthol; infarctus du myocarde récent*; angine instable*; arythmie cardiaque grave*; accident vasculaire cérébral récent; grossesse et allaitement†; patients <18 ans; il faut faire preuve de prudence en présence d'asthme, de réactivité des voies aériennes ou de MPOC	Irritation de la bouche et de la gorge, toux, rhinite, changements du goût, bronchospasme
Nicorette	6 à 12 cartouches/jour			
Bupropion				
Zyban	150 mg PO QAM × 3 jours, 150 mg PO BID par la suite. Au moins huit heures entre deux doses successives. En cas d'insomnie, éviter de prendre la deuxième dose aussi près de l'heure du coucher; si l'insomnie persiste, réduire la dose à 150 mg le matin. Réduire la dose en présence d'insuffisance hépatique ou rénale.	Sept à 12 semaines. Il est recommandé de cesser de fumer entre les jours 8 et 14. Surveiller la tension artérielle et utiliser avec TRN. Envisager un traitement de plus longue durée pour les fumeurs qui ont d'importantes sautes d'humeur ou qui continuent d'avoir vivement envie de fumer après avoir cessé le traitement au bupropion. Réduit la prise de poids pendant qu'on utilise.	Troubles convulsifs actuels; diagnostic actuel ou antérieur de boulimie ou d'anorexie nerveuse; utilisation d'un autre médicament contenant du bupropion comme le Wellbutrin, antidépresseur; sevrage abrupt en cours de l'alcool ou de benzodiazépines, ou d'autres sédatifs; hypersensibilité connue au bupropion; utilisation en cours d'antidépresseurs, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou de thioridazine dans les 14 jours de l'abandon du tabac; non recommandé chez les patients qui ont un déficit hépatique grave; faire preuve de prudence dans les situations qui peuvent abaisser le seuil de convulsions‡ et provoquer des interactions médicamenteuses§	Insomnie, sécheresse de la bouche, tremblements, éruptions cutanées, réactions allergiques graves
Varénicline				
Champix	0,5 mg PO une fois par jour pendant les jours 1 à 3; 0,5 mg PO BID pendant les jours 4 à 7; 1,0 mg PO BID du jour 8 à la fin du traitement. Dans le cas des patients	12 semaines. Cesser de fumer après 7 jours. Ceux qui ne fument toujours pas à 12 semaines peuvent continuer le traitement pendant 12 semaines encore.	Allergie à la varénicline; insuffisance rénale terminale; les patients qui ont un déficit rénal grave doivent éviter de prendre simultanément de la varénicline et de la cimétidine; grossesse et allaitement; patients	Nausées, rêves anormaux, constipation, vomissements, flatulence, xérostomie

Suite à la page suivante

TABLEAU 7 – Continué
Aides pharmacologiques à l'abandon du tabac

Médicament	Posologie	Durée, utilisation et avantage	Contre-indications	Effets indésirables
Varénicline – suite				
Champix	qui ont déficit rénal grave (CrCl <30 mL/min), on recommande de ramener la dose à un maximum de 0,5 mg BID. Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une il faut choisir la dose avec prudence et il peut être utile fonction rénale diminuée, de surveiller leur état rénal. Il est possible de réduire la posologie chez les patients qui ont des effets indésirables intolérables		<18 ans; il faut faire preuve de prudence à cause du manque d'expérience [†] ; on n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité de la varénicline combinée à d'autres thérapies d'abandon du tabac (c.-à-d. bupropion, TRN). L'utilisation concomitante de TRN et de la varénicline peut faire augmenter les effets indésirables.	

**Il faut utiliser la thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) avec prudence chez certains groupes de patients qui ont des problèmes cardiovasculaires en particulier : ceux qui en sont à la période immédiate (moins de deux semaines) qui suit un infarctus du myocarde, ceux qui ont des arythmies graves et ceux qui ont une angine de poitrine grave ou qui s'aggrave (119); [†]Beaucoup d'experts sont d'avis qu'il est préférable d'utiliser une TRN plutôt que le tabac au cours de la grossesse (119,362); [‡]Antécédents de traumatisme crânien ou de crises d'épilepsie, tumeur du système nerveux central, consommation excessive d'alcool, dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants, utilisation de stimulants ou d'anorexiques en vente libre, diabète traité au moyen d'hypoglycémiques ou de l'insuline, médicaments qui abaissent le seuil convulsif (théophylline, stéroïdes systémiques, antipsychotiques et antidépresseurs, quinolones, antipaludiques, lithium, amantadine, levodopa), millepertuis (119,121,363-365); [§]Voir la monographie du produit qui contient une liste complète des interactions médicamenteuses possibles; [¶]Aucune expérience clinique avec des patients atteints d'épilepsie, du syndrome du côlon irritable ou d'autres problèmes gastro-intestinaux, des patients exposés à la chimiothérapie et, en général, des patients qui ont une cardiopathie ou la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Comme l'abandon du tabac peut exacerber une maladie psychiatrique sous-jacente, il faut faire preuve de prudence avec les patients qui ont des antécédents psychiatriques. Peut causer des étourdissements et la somnolence et les patients doivent éviter de conduire un véhicule ou des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient certains que la varenicline n'a pas d'effet indésirable sur eux (366). Champix – Pfizer Canada Inc; Nicorette et Nicoderm – Johnson & Johnson Inc; Habitrol – Novartis Santé Familiale Canada Inc.; Wellbutrin – Biovail Pharmaceuticals; Zyban – Biovail Pharmaceuticals. BID deux fois par jour; CrCl clairance de la créatinine; PO par la bouche; QAM tous les matins*

guides factuels pour cette sous-population. On résume ci-dessous les données à l'appui de l'utilisation de trois catégories de bronchodilatateurs contre la MPOC ainsi que de produits combinés.

- On a démontré que les bronchodilatateurs à courte durée d'action, tant les anticholinergiques que les bêta₂ agonistes, améliorent la fonction pulmonaire, atténuent la dyspnée et améliorent la performance à l'effort chez les patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère (127-135). On n'a pas démontré qu'ils ont un effet constant sur la qualité de vie. Les réponses individuelles aux différentes catégories varient.
- Au cours d'études d'efficacité de courte durée, l'utilisation conjuguée d'anticholinergiques et de bêta₂ agonistes à courte durée d'action produit une meilleure bronchodilatation que le fait l'un ou l'autre des deux médicaments seul chez les patients dont la maladie varie de modérée à sévère (136,137).
- Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) (c.-à-d. salmétérol [SALM] ou formotérol [FM]) produisent des améliorations plus soutenues de la fonction pulmonaire, de la dyspnée chronique et de la qualité de vie que les bronchodilatateurs à courte durée d'action chez les patients dont la MPOC varie de modérée à sévère. Les effets des BALA sur la performance à l'effort manquent toutefois de cohérence (138-145). Au cours de l'étude TORCH (voir ci dessous) (36), on n'a pas établi de lien entre la monothérapie au SALM et une

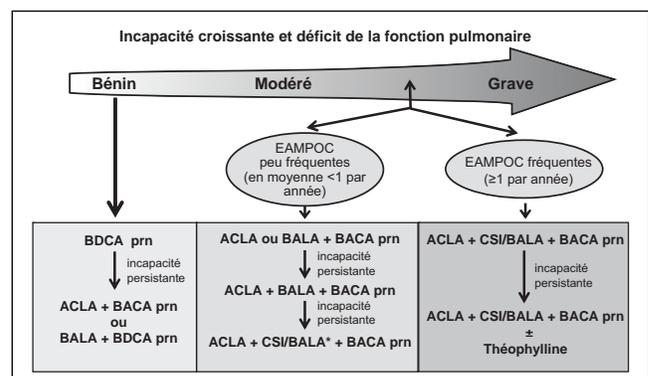


Figure 6) Recommandations relatives à une pharmacothérapie optimale dans le cas de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). *Il faut utiliser la combinaison corticostéroïdes par inhalation/bêta₂-agonistes de longue durée d'action (CSI/BALA) avec la dose de CSI la plus faible dans le cas des patients qui ont des exacerbations aiguës peu fréquentes de MPOC (EAMPOC). ACLA anticholinergique de longue durée d'action; prn au besoin; BACA bêta₂-agoniste à courte durée d'action; BDCA bronchodilatateur à courte durée d'action

diminution de la mortalité, mais on en a établi un avec une réduction de la fréquence et de la gravité des exacerbations comparativement au placebo.

- On a démontré que le bromure de tiotropium, anticholinergique de longue durée d'action (ACLA), a sur la fonction pulmonaire, la dyspnée chronique liée à l'activité et la qualité de vie des effets plus soutenus que

- le bromure d'ipratropium à dose régulière (40 g quatre fois par jour) ou que le placebo chez les patients qui ont une MPOC variant de moyenne à sévère (146-149). Le tiotropium a produit des améliorations constantes de l'hyperinflation pulmonaire, de l'endurance à l'exercice, des exacerbations et de l'utilisation des ressources du secteur de la santé comparativement au placebo chez les patients dont la MPOC varie de modérée à sévère (79,80,150,151). Comparativement aux BALA, le tiotropium a produit des améliorations légèrement plus marquées de la fonction pulmonaire que le SALM (149,152). Il n'y a actuellement pas de recherche publiée au cours de laquelle on a comparé les effets à long terme du tiotropium à ceux de la thérapie combinée BALA – CSI. Des études de courte durée et d'envergure modeste ont toutefois démontré que le tiotropium produisait des améliorations de la fonction pulmonaire comparables (153) à ceux de la combinaison BALA – CSI ou plus marquées (154).
- Bronchodilatateurs combinés à longue durée d'action : deux études de courte durée et d'envergure modeste (152,155) ont démontré que la combinaison de bronchodilatateurs ACLA (tiotropium) et BALA (FM) peut avoir des effets soutenus additifs sur la fonction pulmonaire (amélioration des débits expiratoires et de l'hyperinflation pulmonaire) chez les patients dont la MPOC varie de moyenne à sévère. Au cours d'une étude canadienne récente d'une durée d'un an (156), on a établi un lien entre l'ajout de SALM au tiotropium chez les patients dont la MPOC était plus avancée et une amélioration continue de l'état de santé, mais sans amélioration significative des résultats de la spirométrie, ni diminution de la fréquence et de la gravité des exacerbations comparativement au tiotropium seul.
 - Bronchodilatateurs relativement faibles, les théophyllines orales produisent de modestes améliorations de la fonction pulmonaire, de la dyspnée et de la performance à l'effort. L'ajout de théophyllines orales à une thérapie aux bronchodilatateurs inhalés peut produire des effets additifs chez certains patients, même si les données probantes sur l'évaluation des théophyllines combinées aux bronchodilatateurs à longue durée d'action sont très limitées (157-162).
 - Les CSI comme monothérapie : des études de courte durée (163-166) évaluant les effets des CSI sur le processus inflammatoire dans les cas de MPOC ont produit des résultats qui manquent de cohérence. Plusieurs études ont démontré que les CSI ne semblaient pas avoir d'effets appréciables sur le VEMS, les symptômes et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez les patients atteints de MPOC grave (167). Une étude réalisée par Paggiaro et al (168) a révélé que chez les patients qui ont une bronchite chronique et une obstruction bénigne des voies aériennes (qui ont eu au moins une exacerbation par année au cours des trois dernières années), la thérapie aux CSI a réduit considérablement la gravité des exacerbations, mais non leur nombre, pendant la période en cause. Des essais cliniques randomisés (ECR) n'ont pas révélé d'effet sur le déclin inexorable de la fonction pulmonaire chez les patients qui ont une MPOC variant de légère à sévère (169-172) (degré de certitude : 1E) On a démontré que les CSI réduisent les exacerbations, même s'il est difficile de tirer des conclusions finales sur l'efficacité clinique de l'analyse d'essais cliniques où l'on n'a pas tenu compte de la variabilité entre patients dans le nombre d'exacerbations par année et où l'on n'a pas suivi les patients qui n'ont pas terminé l'étude (p. ex., à cause d'exacerbations) (173). Dans le cadre de l'étude TORCH (36), on n'a pas constaté d'effets cliniques significatifs sur la mortalité comparativement au placebo chez les sujets attribués par randomisation aux CSI (fluticasone [FP]) seulement. La fonction pulmonaire, la fréquence des exacerbations et l'état de santé se sont toutefois tous améliorés statistiquement comparativement aux résultats du traitement par placebo. Il convient de signaler que le FP a eu des effets très modestes sur la fonction pulmonaire, la fréquence des exacerbations et l'état de santé, et l'importance clinique de ces modestes améliorations constatées au cours de l'étude TORCH, même si elles étaient statistiquement significatives comparativement aux effets du placebo, soulève des débats.
 - Combinaison CSI/BALA : deux combinaisons CSI – BALA sont actuellement disponibles au Canada : FP plus SALM et budésonide (BUD) plus FM. Des données scientifiques appuient une explication biologique : on a établi un lien entre la réduction du nombre de cellules inflammatoires clés et de certains marqueurs d'inflammation des voies aériennes dans des biopsies de la muqueuse de patients atteints de MPOC traités avec la combinaison SALM/FP comparativement à un placebo (174). Les biopsies de la muqueuse de patients atteints de MPOC traités aux CSI (FP) seuls (175) n'ont pas démontré cet effet anti-inflammatoire de la thérapie combinée (SALM/FP). On a constaté que la combinaison SALM/FP (50/250 µg deux fois par jour) avait des effets supérieurs sur la fonction pulmonaire (à la fois avant [pendant] et après le dosage) comparativement à ceux traités par chaque composante seule chez les patients atteints d'une MPOC variant de légère à sévère (176). Un ECR (145) a montré l'existence d'un lien entre une dose la plus faible de SALM/FP (50/250 µg deux fois par jour) et des améliorations soutenues de l'hyperinflation pulmonaire et de l'endurance à l'effort comparativement aux effets du placebo. Même s'ils démontrent des bienfaits, les résultats antérieurs de six ECR où l'on a comparé une thérapie combinée (à la fois SALM/FP et FM/BUD) aux monothérapies seules, n'ont pas permis de conclure définitivement sur l'efficacité relative d'une réduction des exacerbations en tant que paramètre principal d'évaluation (177). Deux ECR récents, l'étude TORCH (36) et l'étude sur la thérapie optimale (163), améliorent toutefois la compréhension dans ce domaine. L'essai TORCH (36) a porté sur 6 112 patients (VEMS de moins de 60 % de la valeur prédite) dans 42 pays. Au cours de cette étude, on a comparé la combinaison CSI – BALA (SALM/FP) au placebo, et aux CSI ou BALA utilisés seuls. On a évalué la mortalité au cours de la période d'étude de trois ans chez tous les patients (sauf

dans le cas d'un patient manquant), y compris ceux qui ont quitté l'étude. La QVLS, le VEMS et les exacerbations ont été au nombre des paramètres secondaires évalués. La probabilité de mortalité toutes causes confondues à trois ans s'établissait à 15,2 % chez les sujets qui ont pris le placebo et à 12,6 % chez ceux qui ont pris la combinaison SALM/FP (réduction relative de 17 % ou réduction du risque absolu de 2,6 %); le RH ajusté s'établissait à 0,825 avec un IC à 95 % de 0,681 à 1,002 (P=0,052), ce qui n'a pas atteint la valeur statistiquement significative établie à l'avance de P<0,05. L'étude a aussi démontré que le traitement avec la combinaison SALM/FP améliorait considérablement les mesures des paramètres secondaires (réduction des exacerbations, amélioration de la fonction pulmonaire et de l'état de santé) comparativement aux sujets qui ont reçu le placebo. Ce qui s'avère encore plus important : le traitement à la combinaison SALM/FP a réduit la fréquence des exacerbations sur le plan statistique, amélioré la fonction pulmonaire et l'état de santé comparativement aux sujets qui ont reçu le SALM et le FP seuls.

L'étude sur la thérapie optimale (156), un essai randomisé à double insu, contrôlé par placebo, a étudié l'efficacité de l'ajout du SALM ou de la combinaison SALM/FP à la thérapie au tiotropium pour traiter des patients atteints d'une MPOC variant de modérée à sévère (VEMS de moins de 65 % de la valeur prédite). Même si l'étude n'a pas démontré que l'ajout de la combinaison SALM/FP au tiotropium améliorait considérablement les taux globaux d'exacerbations (paramètre principal évalué), elle a démontré des améliorations importantes des paramètres secondaires (fonction pulmonaire, qualité de vie et taux d'hospitalisation).

Une autre étude récente (178) a démontré que comparativement à la monothérapie au SALM, la thérapie combinée au SALM/FP diminue la fréquence des exacerbations modérées à sévères chez les patients atteints d'une MPOC sévère.

Innocuité des médicaments

Effets indésirables des anticholinergiques : Les anticholinergiques inhalés sont en général bien tolérés. Des patients qui prennent de l'ipratropium signalent qu'il a un goût amer. On a rapporté à l'occasion des symptômes prostatiques et de la rétention urinaire. L'utilisation de solutions pour nébuliseur avec masque facial peut provoquer le glaucome si le médicament pénètre directement dans l'œil. Au cours d'essais cliniques, on a établi un lien entre le tiotropium et la sécheresse de la bouche chez de 12 à 16 % des patients, mais moins de 1 % des patients se sont toutefois retirés de l'étude à cause de cet effet secondaire. Il y a eu rétention urinaire chez 0,73 % des patients qui prenaient du tiotropium, infection urinaire chez 7,3 % des patients qui prenaient du tiotropium comparativement à 5,1 % de ceux qui prenaient un placebo (146,147). On signale des tachy-arythmies supraventriculaires à un taux variant de 0,1 % à 1 % de plus avec le tiotropium qu'avec le placebo (monographie du bromure de tiotropium). L'information disponible sur la pharmacocinétique du tiotropium ACLA indique que l'ajout d'anticholinergiques à courte durée d'action (bromure d'ipratropium, combinaison bromure d'ipratropium et salbutamol) ne devrait pas produire de bienfaits supplémentaires sur le plan de la

bronchodilatation accrue, mais qu'il pourrait plutôt prédisposer les patients à des effets indésirables importants (179).

Effets indésirables des bêta₂-agonistes : Les bêta₂-agonistes inhalés sont en général bien tolérés. Les effets indésirables les plus courants touchent l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central. La tachycardie, les palpitations et les bouffées vasomotrices sont au nombre des effets cardiovasculaires. Il peut aussi y avoir des cas d'extrasystoles et de fibrillation auriculaire. Les bêta₂-agonistes peuvent provoquer l'angine chez les patients qui ont une coronaropathie. L'irritabilité, la somnolence et les tremblements sont au nombre des effets sur le système nerveux central. Les bêta₂-agonistes peuvent avoir d'autres effets indésirables comme les malaises gastro-intestinaux, les nausées, la diarrhée, les crampes musculaires et l'hypocalémie (143). L'étude TORCH (36) a confirmé l'innocuité de la thérapie au SALM chez les patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère pendant les trois ans qu'a duré l'étude.

Effets indésirables des CSI, seuls ou combinés : Les effets indésirables des CSI comprennent la dysphonie et le muguet (180-182). On peut établir un lien entre les CSI administrés à des doses de plus de 1,5 mg/jour d'équivalent bécloéthasone et une baisse de la densité osseuse (183,184). On établit un lien entre des doses fortes de CSI administrées à long terme et des cataractes sous-capsulaires postérieures, ainsi que, plus rarement, une hypertension oculaire et le glaucome (185-187). L'exposition à de fortes doses cause aussi couramment l'apparition de bleus sur la peau (169,170,172). Au cours de l'étude TORCH, la probabilité d'avoir une pneumonie était significativement plus élevée chez les patients qui prenaient des CSI que chez ceux qui prenaient le placebo (19,6 % chez les sujets qui prenaient la combinaison SALM/FP, 18,3 % chez ceux qui prenaient le FP et 12,3 % chez ceux qui prenaient le placebo) (36). Au cours d'une récente étude de cohorte d'envergure chez des patients qui prenaient des CSI, on a également constaté une augmentation reliée à la dose du risque de pneumonie nécessitant une hospitalisation (188).

Recommandations (Figure 6)

- Chez les patients dont les symptômes se manifestent seulement à l'effort et qui ont relativement peu d'incapacité, il est acceptable d'initier une thérapie aux bronchodilatateurs à courte durée d'action. Les bêta₂-agonistes à courte durée d'action ou les anticholinergiques à courte durée d'action, seuls ou combinés peuvent être choisis. Il faut personnaliser le choix de la thérapie de première intention dans les cas de MPOC symptomatique bénigne selon la réaction clinique et la tolérance aux effets secondaires. Un bronchodilatateur à longue durée d'action peut être bénéfique pour certains de ces patients (degré de certitude : 3B).
- Chez les patients qui ont des symptômes plus persistants et une obstruction des voies aériennes qui varie de modérée à sévère, il faut utiliser un bronchodilatateur à longue durée d'action comme le tiotropium ou le SALM afin d'améliorer leur dyspnée, leur endurance à l'effort et leur état de santé et réduire la fréquence des exacerbations (degré de certitude : 1A). Il faut utiliser au besoin des bêta₂-agonistes à courte durée d'action pour soulager immédiatement les symptômes. Le groupe de

travail était d'avis que le tiotropium constituait un bronchodilatateur à longue durée d'action de première intention acceptable dans ce groupe étant donné son efficacité clinique démontrée, la posologie à dose quotidienne unique commode et son profil d'innocuité (degré de certitude : 3B).

- Chez les patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère et des symptômes persistants mais des exacerbations peu fréquentes (moins d'une par année, en moyenne, pendant deux années consécutives), on recommande une combinaison de tiotropium à 18 µg une fois par jour et d'un BALA (c.-à-d. SALM à 50 µg deux fois par jour) afin de maximiser la bronchodilatation et la déflation pulmonaire (degré de certitude : 3B). On pourrait remplacer le SALM par une dose plus faible de la combinaison SALM/FP (50/250 µg deux fois par jour) afin de maximiser la bronchodilatation chez les patients dont la dyspnée persiste malgré l'utilisation d'une combinaison de bronchodilatateurs à longue durée d'action (SALM plus tiotropium) (degré de certitude : 3B). On peut utiliser les bêta₂-agonistes à courte durée d'action au besoin pour soulager immédiatement les symptômes.
- Chez les patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère, des symptômes persistants et des antécédents d'exacerbations (une ou plus par année, en moyenne, pendant deux années consécutives), on recommande une combinaison tiotropium ainsi que d'un BALA et d'un produit thérapeutique CSI (p. ex., SALM/FP 50/500 µg deux fois par jour, ou FM/BUD 12/400 µg deux fois par jour) pour améliorer la bronchodilatation et la déflation pulmonaire, réduire la fréquence et la gravité des exacerbations et améliorer l'état de santé des patients (degré de certitude : 1A). On peut utiliser des bêta₂-agonistes à courte durée d'action au besoin pour soulager immédiatement les symptômes.
- Il ne faut pas utiliser de CSI comme monothérapie contre la MPOC et, lorsqu'on les utilise, il faut les combiner à un BALA (degré de certitude : 1E).
- Chez les patients qui ont des symptômes graves même s'ils prennent à la fois du tiotropium et une combinaison BALA/CSI, on peut essayer une préparation de théophylline orale à longue durée d'action, même s'il faut surveiller les concentrations sériques, les effets secondaires et des interactions possibles entre les médicaments (degré de certitude : 3B).

SCÉNARIOS

Premier cas

Le premier cas est celui d'une femme de 57 ans qui a une MPOC. Elle se plaint de dyspnée seulement lors d'un effort plus important comme lorsqu'elle monte un escalier ou qu'elle danse. Elle n'est pas essoufflée lorsqu'elle marche sur le plat. Son VEMS après l'administration d'un bronchodilatateur s'établit à 80 % de la valeur prédite.

Évaluation : Cette patiente a une dyspnée de grade 2 selon le CRM (limitation légère à l'effort) et une obstruction légère des voies aériennes.

Thérapie suggérée : On lui suggère d'utiliser un bronchodilatateur à courte durée d'action et à effet rapide au besoin. Il faut lui prescrire un bêta₂-agoniste à courte durée

d'action (p. ex., salbutamol) ou un anticholinergique à courte durée d'action (p. ex., bromure d'ipratropium), à raison de deux à trois bouffées aux quatre heures au besoin, ou les deux, pour soulager la dyspnée. Si les symptômes persistent l'obligeant à utiliser fréquemment ces bronchodilatateurs à courte durée d'action, on pourrait ajouter un bronchodilatateur à longue durée d'action.

Deuxième cas

Le deuxième cas est celui d'un homme de 67 ans qui a une MPOC. Il se plaint de dyspnée lorsqu'il marche lentement de 50 à 75 m sur le plat. Il n'a pas eu d'exacerbations de la MPOC au cours des deux dernières années. Son VEMS atteint 55 % de la valeur prédite.

Évaluation : Ce patient a une dyspnée de grade 4 selon le CRM (limitation modérée à l'effort) et une obstruction modérée des voies aériennes.

Thérapie suggérée :

Dans un premier temps : Administration d'un anticholinergique à longue durée d'action (p. ex., tiotropium) ou d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (p. ex., salmétérol ou formotérol). Il faut utiliser des bêta₂-agonistes à courte durée d'action au besoin pour soulager immédiatement les symptômes.

Dans un deuxième temps : Si le patient a toujours de la dyspnée après avoir commencé le traitement ci-dessus, on recommande alors une combinaison de deux bronchodilatateurs à longue durée d'action afin de maximiser le soulagement des symptômes. Si les symptômes persistent et même si l'on a combiné des bronchodilatateurs par inhalation à longue durée d'action, il faudra envisager de remplacer le BALA par une combinaison BALA/CSI (p. ex., SALM/FP ou FF/BUD) à la dose la plus faible.

Troisième cas

Le troisième cas est celui d'une femme de 62 ans qui a une MPOC. Elle se plaint de dyspnée lorsqu'elle se peigne ou s'habille. Elle est incapable de franchir plus de 25 m à pied à cause de sa dyspnée. Elle a eu, au cours des deux dernières années, trois exacerbations de MPOC qu'il a fallu traiter avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques. Son VMS atteint 35 % de la valeur prédite.

Évaluation : La patiente a une dyspnée de grade 5 selon le CRM (limite sévère à l'effort) et une obstruction sévère des voies aériennes.

Thérapie suggérée :

Dans un premier temps : Administration d'un anticholinergique à longue durée d'action (p. ex., tiotropium une fois par jour) et d'une combinaison BALA/CSI (p. ex., SALM/FP ou FM/BUD) deux fois par jour. Il faut utiliser des bêta₂-agonistes à courte durée d'action au besoin pour soulager immédiatement les symptômes.

Dans un deuxième temps : Si la dyspnée de la patiente persiste après avoir commencé le traitement ci-dessus, il faut alors envisager d'ajouter une préparation de théophylline à longue durée d'action et surveiller les concentrations sériques, les effets secondaires et les interactions possibles entre les médicaments.

Corticostéroïdes par voie orale

Plusieurs essais de courte durée ont fait l'objet de rapports depuis 50 ans. On a réalisé, en 1991, une méta-analyse (189)

fondée sur 15 études qui satisfaisaient à des critères de qualité prédéterminés. On a fixé comme différence cliniquement significative une amélioration d'au moins 20 % du VEMS par rapport au niveau de référence au début de l'étude. Compte tenu de cette définition opérationnelle (IC à 95 %, 18 %), on a estimé que 10 % seulement des patients qui ont une MPOC stable bénéficient à court terme de corticostéroïdes par voie orale (190).

Effets indésirables des stéroïdes par voie orale : Il faut évaluer les avantages qu'offre une thérapie d'entretien en corticostéroïdes par voie orale en fonction du risque d'événements indésirables. Les événements indésirables sont nombreux et comprennent les suivants : suppression surrénalienne, ostéoporose, apparition de cataractes, amincissement du derme, faiblesse musculaire, hypertension, diabète, psychose et hypercorticisme (191-195).

Recommandation

- Il ne faut pas utiliser de traitement de longue durée aux corticostéroïdes par voie orale dans les cas de MPOC, car ils n'offrent aucun avantage et présentent un risque élevé d'effets systémiques indésirables (degré de certitude : 1E).

EXACERBATION AIGUË DE LA MPOC (EAMPOC)

L'EAMPOC est définie comme une aggravation soutenue de la dyspnée, de la toux ou des expectorations, qui oblige à prendre davantage de médicaments d'entretien ou à en prendre d'autres en plus (degré de certitude : 3). Le terme « soutenu » signifie un changement d'une durée de 48 heures ou plus par rapport au niveau de référence. En outre, il faut définir les exacerbations comme purulentes ou non purulentes, ce qui aide à prédire le besoin d'une antibiothérapie (degré de certitude : 2A).

Les exacerbations aiguës sont la cause la plus fréquente de consultations de médecins, d'hospitalisations et de décès chez les patients qui ont une MPOC (196). Les exacerbations fréquentes sont en outre un déterminant important de la qualité de vie dans ce groupe de patients (197,198) et elles contribuent à l'accélération du déclin de la fonction pulmonaire (199). Les EAMPOC sont souvent mal reconnues et sous-déclarées par les patients, ce qui entraîne des périodes prolongées de symptômes et une diminution marquée de la qualité de vie (200).

Le patient moyen atteint de MPOC souffre d'environ deux exacerbations par année, mais ce total est très variable et il se peut que jusqu'à 40 % des sujets atteints de MPOC n'en aient pas. Les exacerbations sont reliées à la sévérité de l'obstruction sous-jacente des voies aériennes : les patients qui ont un VEMS moins élevé ont des exacerbations plus fréquentes et plus graves (201). Les patients dont la maladie varie de légère à modérée ont un taux de mortalité à court terme de 4 % s'ils sont hospitalisés (199,202), mais les taux de mortalité peuvent atteindre 24 % chez les patients admis aux soins intensifs (SI) en état d'insuffisance respiratoire (203,206). Ces patients qu'il faut admettre aux SI présentent en outre un taux de mortalité à un an pouvant atteindre 46 %. Un pourcentage important des patients qui doivent être hospitalisés pour une EAMPOC doivent l'être de nouveau par la suite lorsque les symptômes persistent et que leurs capacités fonctionnelles diminuent au moins temporairement après qu'ils ont reçu leur congé (203,207,208).

TABLEAU 8 Stratégies possibles de prévention des exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique (EAMPOC)

- Abandon du tabac
- Vaccins
 - Influenza (chaque année)
 - Antipneumococcique (aux cinq à 10 ans)
- Éducation sur l'autoprise en charge et plan d'action écrit sur l'EAMPOC
- Thérapie régulière aux bronchodilatateurs à longue durée d'action
- Thérapie régulière à une combinaison corticostéroïdes par inhalation/bêta₂-agonistes à longue durée d'action
- Thérapie aux corticostéroïdes par voie orale pour EAMPOC modérée à sévère
- Réadaptation pulmonaire

On croit qu'au moins la moitié des EAMPOC sont infectieuses. Beaucoup de ces exacerbations sont d'origine virale au début et les autres sont attribuables à une infection bactérienne. L'insuffisance cardiaque globale, l'exposition à des allergènes et à des irritants (c.-à-d. fumée de cigarette, poussière, air froid ou polluants) et l'embolie pulmonaire sont au nombre des autres facteurs qui déclenchent des exacerbations (209).

Prévention des EAMPOC (Tableau 8)

- L'abandon du tabac ralentit le déclin de la fonction pulmonaire et peut ainsi réduire le risque d'EAMPOC (63,64,210). Il n'y a toutefois pas de preuve directe d'un lien entre l'abandon du tabac et la réduction des EAMPOC.
- Les patients atteints de MPOC qui sont infectés par le virus de l'influenza présentent un risque important d'être hospitalisés. Le vaccin annuel contre l'influenza réduit de jusqu'à 50 % les taux de morbidité et de mortalité attribuables à la maladie chez les personnes âgées et de jusqu'à 39 % l'incidence de l'hospitalisation chez les patients qui ont des problèmes respiratoires chroniques (211,212).
- L'avantage qu'offre le vaccin antipneumococcique dans les cas de MPOC est moins bien établi. Des rapports indiquent que l'efficacité du vaccin peut atteindre 65 % chez les patients atteints de MPOC (213), même si on ne lui a pas encore prouvé d'effet sur la réduction de la fréquence des EAMPOC. Dans un rapport récent (214), on a démontré une baisse de la prévalence de la pneumonie communautaire dans un sous-groupe de patients atteints de MPOC qui avaient moins de 65 ans et qui ont reçu le vaccin antipneumococcique.
- Il est possible qu'il y ait une association entre un programme intégré d'éducation d'autoprise en charge et la diminution de la fréquence et ou de la gravité des EAMPOC et, par conséquent, des coûts pour l'économie (115,215-217).
- Certaines données indiquent que des patients atteints de MPOC traités au moyen de BALA ou de tiotropium,

agent ACLA, ont moins d'épisodes d'EAMPOC ou que le temps écoulé entre les exacerbations s'allonge comparativement aux patients qui prennent un placebo ou du bromure d'ipratropium (150,151,218-221).

- Une thérapie chronique aux CSI peut réduire la fréquence des EAMPOC (36,169,172,219,222-226), même si cet effet n'est pas clair et si on l'a remis en question récemment (173,227,228). L'étude TORCH (36) a démontré que lorsqu'on l'administre en monothérapie aux patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère, le FP est moins efficace que la combinaison SALM/FP pour réduire la fréquence et la gravité des exacerbations aiguës.
- On a démontré qu'une thérapie régulière au moyen de la combinaison SALM et FP dans le même inhalateur réduit considérablement la fréquence des EAMPOC (paramètre secondaire de cette étude), soit de 25 % comparativement au placebo chez les patients qui ont un VEMS de moins de 60 % de la valeur prédite (36). D'autres études de moindre envergure et de plus courte durée au cours desquelles on a comparé l'effet de la combinaison BALA/CSI à celui d'un placebo sur les exacerbations de MPOC ont généralement révélé que le traitement actif donnait de meilleurs résultats, mais des problèmes méthodologiques et statistiques empêchent de tirer des conclusions définitives (219,223,224,227).
- Dans le cadre de l'étude sur la thérapie optimale (156), on a analysé l'effet de la combinaison tiotropium – SALM/FP sur la fréquence de toutes les exacerbations chez les patients qui ont une MPOC au stade avancé et l'on n'a pas trouvé que les deux traitements sont plus bénéfiques que la monothérapie au tiotropium. Les taux d'hospitalisation ont toutefois diminué considérablement chez les sujets qui ont pris la combinaison SALM/FP et tiotropium comparativement à ceux qui ont pris le tiotropium seulement.
- On a démontré récemment qu'une thérapie de courte durée à la prednisone par voie orale à la suite du traitement d'une EAMPOC réduisait pour les patients la probabilité de subir une autre EAMPOC (229).
- Des études ont démontré l'existence d'un lien entre la réadaptation pulmonaire chez les patients qui ont une MPOC au stade avancé et des réductions du nombre d'exacerbations et d'hospitalisations chez les patients atteints d'une MPOC (230-235).
- Il n'y actuellement pas de données qui appuient l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques pour prévenir les EAMPOC.

Recommandations

- On recommande à tous les patients qui ont une MPOC et n'ont pas de contre-indications de se faire vacciner chaque année contre l'influenza (degré de certitude : 2A).
- Tous les patients qui ont une MPOC devraient recevoir

un vaccin antipneumococcique au moins une fois dans leur vie. Dans le cas des patients à risque élevé, il faudrait envisager de répéter le vaccin cinq à 10 ans plus tard (degré de certitude : 3C).

- Il faudrait envisager d'administrer aux patients dont le VEMS n'atteint pas 60 % de la valeur prédite un traitement au tiotropium combiné ou non à un BALA (degré de certitude : 1A).
- Il ne faut pas prescrire de CSI comme monothérapie afin de réduire les exacerbations de MPOC (degré de certitude : 1E).
- Il faut envisager d'administrer un traitement combiné d'un BALA et d'un CSI aux patients dont le VEMS n'atteint pas 60 % de la valeur prédite et qui ont un épisode ou plus d'EAMPOC par année (degré de certitude : 1A).

Prise en charge de l'exacerbation aiguë

Évaluation diagnostique : Il faut obtenir une anamnèse complète et procéder à un examen médical pour exclure d'autres causes d'une toux et d'une dyspnée qui s'aggravent. Au cours d'une étude récente (236), on a constaté la présence d'une embolie pulmonaire chez jusqu'à 25 % des patients hospitalisés pour une exacerbation non expliquée. Il faut donc envisager cette possibilité dans ce contexte.

- Il faut obtenir une analyse des gaz sanguins artériels dans un sous-groupe de patients dont les tests d'oxymétrie révèlent une faible saturation en oxygène du sang artériel.
- On recommande de soumettre à une radiographie pulmonaire les patients qui se présentent à l'urgence ou à l'admission à l'hôpital parce que l'on a démontré que les radiographies révèlent des anomalies qui entraînent un changement de la prise en charge chez de 16 à 21 % des patients (237,238) (degré de certitude : 2B).
- Le rôle de la coloration de Gram des expectorations et de la culture reste à définir chez les patients qui ont des expectorations purulentes. Il faut envisager d'obtenir une coloration de Gram et une culture dans le cas des patients qui ont une fonction pulmonaire très mauvaise, qui ont de fréquentes exacerbations, ou qui ont pris des antibiotiques au cours des trois mois précédents (degré de certitude 3C).
- Il faut soumettre les patients que l'on soupçonne d'avoir une MPOC à des tests de fonction pulmonaire après leur rétablissement s'ils n'ont pas subi de tests de spirométrie auparavant (degré de certitude : 3C).

Bronchodilatateurs : Il faut utiliser des bronchodilatateurs inhalés pour améliorer la fonction des voies aériennes, réduire l'hyperinflation pulmonaire et pour soulager la dyspnée dans les cas d'EAMPOC (degré de certitude : 2A). On recommande une combinaison de bêta₂-agonistes à courte durée d'action et d'anticholinergiques inhalés dans les cas aigus (239-242) (degré de certitude : 3C). La thérapie aux bronchodilatateurs à longue durée d'action semble prometteuse, mais il n'y a pas suffisamment de données probantes pour formuler des recommandations fermes pour le moment (243).

Corticothérapie : Il existe des données probantes appuyant

TABLEAU 9
Recommandations relatives à l'antibiothérapie contre les exacerbations aiguës purulentes de maladie pulmonaire chronique obstructive (MPOC)

Groupe	État clinique de base	Symptômes et facteurs de risque	Pathogènes probables	Traitement de première intention
Simple	MPOC sans facteur de risque	Accroissement de la toux et des expectorations, expectorations purulentes et accroissement de la dyspnée	<i>Haemophilus influenzae</i> , espèces <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicilline, doxycycline, triméthoprim/sulfaméthoxazole, céphalosporines de deuxième ou troisième génération, macrolides à spectre élargi
Complexe	MPOC avec facteurs de risque	Identique à l'exacerbation simple conjuguée à au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • ≥4 exacerbations par année • Cardiopathie ischémique • Oxygénothérapie domiciliaire • Corticothérapie orale chronique • Antibiothérapie au cours des trois mois précédents 	VEEMS <50 % de la valeur prédite Identique à l'exacerbation simple plus : <i>Klebsiella</i> et autres agents Gram négatif Probabilité accrue de résistance à la bêta-lactamine	Inhibiteur de la bêta-lactamine ou de la bêta-lactamase; fluoroquinolone (antibiotiques pour patients qui n'ont pas de complication lorsque la combinaison avec des stéroïdes oraux peut suffire)

VEEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux chez la plupart des patients qui ont des EAMPOC variant de modérées à sévères (degré de certitude : 1A) (229,244-248). Il faut personnaliser la dose exacte et la durée de la thérapie, mais on recommande des périodes de traitement variant de 10 à 14 jours (degré de certitude : 1A). On suggère des doses de 30 à 40 mg d'équivalent de prednisone par jour (degré de certitude : 1A). On associe l'hyperglycémie à de pires résultats chez les patients hospitalisés pour une EAMPOC (249) et c'est pourquoi il faut tenir compte des risques et des avantages de la corticothérapie chez chaque patient en particulier.

Antibiotiques : On a procédé à plusieurs essais randomisés contrôlés par placebo d'une antibiothérapie dans des cas d'EAMPOC (250-258). Compte tenu des résultats de ces études, on reconnaît que les antibiotiques jouent un rôle bénéfique dans le traitement des cas plus graves d'EAMPOC purulentes (259) (degré de certitude : 1A). Le sous-groupe moins nombreux des patients qui produisent des expectorations mucoïdes seulement (blanches ou transparentes) au cours d'un épisode d'EAMPOC se rétablit habituellement sans antibiotique (260). De nouveaux indicateurs d'infections bactériennes, comme la procalcitonine sérique, pourront peut-être bientôt guider les décisions sur le besoin d'une antibiothérapie (261).

Il est possible de répartir les patients en deux groupes – exacerbations simples ou avec complications – en fonction de la présence de facteurs de risque qui accroissent la probabilité d'échec du traitement ou qui sont plus susceptibles d'être associés à des pathogènes microbiens plus virulents ou résistants (degré de certitude : 3C) (Tableau 9). Cette façon d'aborder la prise en charge des EAMPOC n'a pas été évaluée de façon objective dans le cadre d'études cliniques, mais le groupe a néanmoins jugé qu'il s'agissait d'un guide de prise en charge pratique et utile.

Recommandation

- Il faut envisager d'administrer des antibiotiques aux patients qui ont des exacerbations purulentes (degré de certitude : 1A).

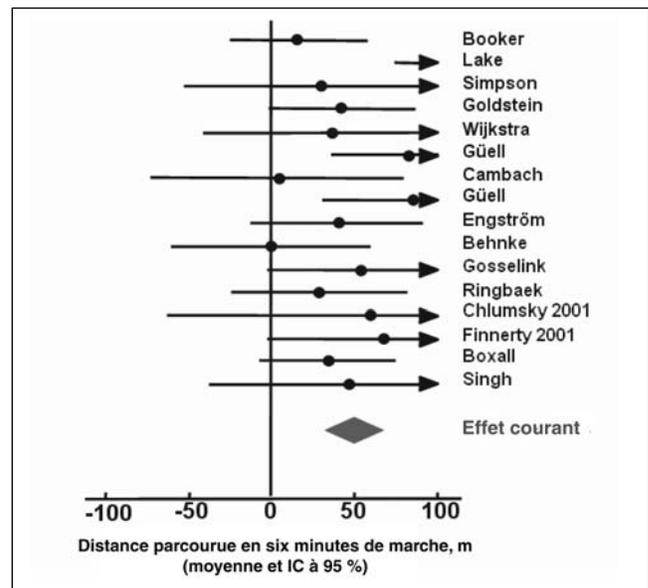


Figure 7 Effet de l'exercice sur la distance parcourue à pied en six minutes dans les cas de maladie pulmonaire obstructive chronique ($n = 669$), tel que résumé dans la méta-analyse de Lacasse et al (263)

RÉADAPTATION PULMONAIRE

Avantages de la réadaptation pulmonaire

La réadaptation pulmonaire constitue la stratégie de traitement la plus efficace pour améliorer la dyspnée, l'endurance à l'effort (Figure 7) et la qualité de vie comparativement aux soins habituels (262,263). Ces améliorations de la dyspnée et de la tolérance à l'effort sont attribuables en grande partie au volet exercice du programme de réadaptation (264,265), parce que l'éducation seule n'a pas d'effet sur ces paramètres (114,266). Le soutien psychosocial dans le contexte de la réadaptation apporte aussi une contribution primordiale à la réussite de ces programmes. On n'a pas conçu ni exécuté d'essais cliniques comptant un nombre suffisant de participants pour étudier l'effet de la

réadaptation pulmonaire sur la mortalité. On établit toutefois un lien entre la participation à un programme de réadaptation pulmonaire qui comprend l'exercice et une tendance à la baisse du taux de mortalité comparativement aux soins habituels seulement (114,232).

Méthodes d'exercice

Des données tirées de plusieurs essais contrôlés randomisés appuient l'utilisation d'un régime d'exercice aérobique des membres inférieurs chez les patients qui ont une MPOC afin d'améliorer leur capacité d'exercice, leur dyspnée et leur qualité de vie (263) (degré de certitude : 1A). On recommande aussi d'intégrer des exercices de renforcement au régime d'entraînement. Les exercices de renforcement améliorent la force et l'endurance des muscles périphériques, la capacité d'exercice submaximale et la qualité de vie plus que le fait le placebo chez les patients atteints de MPOC dont la sévérité varie considérablement (267-269) (degré de certitude : 1A). Les participants peuvent tirer ces avantages de l'entraînement de renforcement d'une façon sécuritaire et bien acceptée (267-269). L'entraînement à la musculation renforce davantage les muscles que l'entraînement à l'endurance (270-272), tandis que le gain d'endurance produit par l'exercice à effort constant est plus important que celui que produit l'entraînement de renforcement seul (271,273). C'est pourquoi la combinaison entraînement aérobique et entraînement de renforcement semblerait constituer la stratégie optimale de réadaptation chez les patients atteints de MPOC (270-272). On n'a pas encore confirmé si la combinaison de l'entraînement de renforcement et l'entraînement à l'endurance produit plus d'améliorations de la tolérance à l'exercice ou de la qualité de vie (270-272).

Des recherches intenses portent sur la mise au point de façons innovatrices d'améliorer la tolérance à l'entraînement de haute intensité. On a eu recours à des techniques différentes comme l'entraînement par intervalles (274,275), la ventilation non effractive (276,277), les suppléments d'oxygène (278,279), d'héliox (280) et anaboliques (281). On a aussi commencé à utiliser l'entraînement par électrostimulation neuromusculaire comme stratégie possible de réadaptation chez les patients atteints de MPOC (282-285). On établit un lien entre l'entraînement à haute intensité et de meilleurs résultats physiologiques (278,286,287). Ces avantages physiologiques plus importants ne se traduisent toutefois pas automatiquement en gains plus importants sur le plan de la qualité de vie et sur celui d'autres résultats cliniques pertinents (278,287). Des recherches plus poussées s'imposent pour déterminer l'intensité optimale de l'entraînement chez les patients atteints de MPOC.

Réadaptation à la suite d'EAMPOC

De récents essais contrôlés randomisés conjugués à un suivi de longue durée des patients après la réadaptation ont démontré une tendance à la baisse du nombre de jours d'hospitalisation, du nombre d'exacerbations, ainsi qu'à une utilisation plus efficiente des soins primaires (114,230-232). Une méta-analyse récente (288) a dégagé des données probantes tirées de six ECR qui indiquent que la réadaptation pulmonaire est efficace chez les patients atteints de MPOC après des exacerbations aiguës : le risque d'hospitalisation et de mortalité diminue et la QVLS et la capacité d'exercice s'améliorent.

Effets à long terme de la réadaptation pulmonaire

Les effets bénéfiques de la réadaptation pulmonaire (amélioration de la dyspnée, du niveau d'activité et de la qualité de vie) durent habituellement plusieurs mois après la fin d'un programme d'exercice (114,230,289-292). L'amélioration initiale de ces paramètres disparaît toutefois progressivement lorsqu'on arrête l'exercice, ce qui démontre l'importance de suivre un programme d'exercice d'entretien sous surveillance attentive. On reconnaît que les EAMPOC ont un effet négatif sur les programmes d'entretien par l'exercice dans cette population.

Accès aux programmes de réadaptation pulmonaire

En dépit des bienfaits confirmés de la réadaptation pulmonaire, une enquête nationale récente a révélé qu'il existe au Canada seulement 98 programmes dont la capacité combinée peut desservir environ 1,2 % seulement de la population atteinte de MPOC au Canada. L'enquête a aussi mis en évidence une disparité régionale au niveau de l'accès à la réadaptation pulmonaire : la plupart des programmes sont offerts en Ontario et au Québec, tandis que certaines provinces (Terre-Neuve, Île-du-Prince-Édouard) n'en ont pas (293). Il faudrait élaborer des stratégies pour améliorer la disponibilité de la réadaptation pulmonaire à un coût moindre. À cet égard, la réadaptation à domicile sous autosurveillance est porteuse de promesses (294).

Qui référer à un programme de réadaptation pulmonaire

Les critères de référence à un programme de réadaptation pulmonaire comprennent les suivants : MPOC symptomatique et stable sur le plan clinique; réduction des niveaux d'activité et accroissement de la dyspnée en dépit d'un traitement pharmacologique; aucun signe d'ischémie, de maladie musculosquelettique, psychiatrique, ou d'autre pathologie systémique active; motivation suffisante à participer. En Amérique du Nord, la plupart des patients entreprennent une réadaptation à ce stade tardif de leur maladie. On considère trop souvent l'exercice comme une méthode de traitement de dernier recours. Afin de réduire au minimum les conséquences de la MPOC, il serait conseillé d'envisager la réadaptation pulmonaire le plus tôt possible au cours de l'évolution naturelle de la maladie.

Analyse coût-efficacité de la réadaptation pulmonaire

Deux essais cliniques randomisés contrôlés de grande envergure ont comparé le rapport coût-efficacité de la réadaptation pulmonaire combinée aux soins habituels à celle des soins habituels seuls (295,296). On a comparé les coûts directs et indirects de la prestation des soins de santé (y compris le coût du programme de réadaptation) dans le cadre des deux volets du traitement. La conclusion générale tirée de ces études est la suivante : la réduction des coûts d'utilisation des soins de santé compense entièrement les frais supplémentaires associés à la réadaptation pulmonaire; le profil de rentabilité de la réadaptation pulmonaire est meilleur en service externe qu'en service interne; la réadaptation pulmonaire est très rentable comparativement à beaucoup d'autres interventions intégrées à la pratique clinique de routine comme l'arthroplastie de la hanche, le pontage aortocoronarien et l'hémodialyse. Ces renseignements importants devraient catalyser l'implantation de la réadaptation pulmonaire de façon plus générale d'un bout à l'autre du Canada.

Recommandations

- Il faut encourager tous les patients à maintenir des habitudes de vie actives et les prévenir des conséquences négatives de l'inactivité prolongée dans cette maladie (degré de certitude : 3A).
- Il faut référer à un programme de réadaptation pulmonaire sous surveillance les patients stables sur le plan clinique qui ont toujours de la dyspnée et dont la capacité d'exercice demeure limitée en dépit d'une pharmacothérapie optimale (degré de certitude : 1A).
- Il est urgent d'accroître l'accès aux programmes de réadaptation pulmonaire d'un bout à l'autre du Canada (degré de certitude : 2A).

OXYGÉNOTHÉRAPIE POUR LA MPOC

Deux essais contrôlés randomisés d'envergure ont documenté l'avantage qu'offre, pour la survie, l'oxygénothérapie à domicile : les groupes d'étude du CRM et de l'oxygénothérapie nocturne (297,298). Les deux études ont porté sur des patients hypoxémiques atteints de MPOC (qui avaient une pression partielle d'oxygène artériel [PaO₂] de 60 mmHg ou moins), dont la plupart étaient de sexe masculin. Ces essais ont démontré globalement que les avantages offerts par l'oxygénothérapie de longue durée (OTLD) dépendent de la dose : plus l'exposition à l'oxygène d'appoint dure longtemps, plus les avantages sont importants sur le plan de la survie.

Recommandation

- Il faut offrir une oxygénothérapie continue de longue durée (15 h/jour ou plus afin d'atteindre une saturation de 90 % ou plus) aux patients qui ont une MPOC stable et une hypoxémie sévère (PaO₂ de 55 mmHg ou moins), ou lorsque la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg en présence d'un œdème des deux chevilles, d'un cœur pulmonaire ou d'un hémocrite qui dépasse 56 % (degré de certitude : 1A).

Oxygène nocturne

On suspecte que la désaturation en oxygène nocturne dans les cas de MPOC fait grimper le taux de mortalité (299,300). On lui a aussi associé le phénomène à la qualité médiocre du sommeil indiquée par la diminution de la durée du sommeil, l'augmentation des changements du stade du sommeil et la fréquence accrue des périodes d'éveil (301). Au cours de deux études cliniques (299,300) et d'une méta-analyse subséquente (302), il a été impossible de démontrer que l'oxygénothérapie nocturne augmentait la survie chez les patients atteints de MPOC qui présentaient une désaturation en oxygène nocturne « isolée ». On n'a pas démontré non plus qu'elle améliorerait de façon fiable la qualité du sommeil chez ces patients (300,303,304). De plus, comme l'apnée du sommeil obstructive est répandue, il est fort probable que certains patients présenteront les deux entités.

Recommandation

- Il n'y actuellement pas de données probantes qui appuient l'oxygénothérapie nocturne pour améliorer la survie, la qualité du sommeil ou la qualité de vie chez les patients qui présentent une désaturation nocturne isolée (degré de certitude : 1C).

Oxygénothérapie en mode ambulatoire

Une hyperoxie modérée au cours d'un test à l'effort submaximal augmente la durée de l'exercice, réduit la ventilation-minute à l'exercice et l'hyperinflation pulmonaire dynamique et peut retarder le dysfonctionnement des muscles respiratoires chez les patients qui ont une MPOC variant de modérée à sévère (305-307). De récentes études mécanistes de courte durée ont démontré qu'il y a un lien entre l'hyperoxie, seule ou combinée à l'hélium ou à des bronchodilatateurs, et l'importance de l'amélioration de l'endurance à l'exercice et de la dyspnée à l'effort chez les patients sans désaturation importante de l'oxygène artériel (308-311). Les améliorations aiguës conjuguées à l'hyperoxie sont environ deux fois plus importantes que celles que produisent les bronchodilatateurs utilisés en monothérapie. Les bronchodilatateurs et l'hyperoxie ont des effets additifs sur la dyspnée et l'endurance à l'effort (308). La plupart des patients ne bénéficient toutefois pas de l'oxygénothérapie en mode ambulatoire en dépit des avantages aigus que produit l'oxygénothérapie sur la tolérance de l'exercice. On a utilisé l'oxygénothérapie en mode ambulatoire chez des patients atteints de MPOC qui présentaient une désaturation isolée de l'oxygène provoquée par l'exercice et chez des patients atteints de MPOC dont l'hypoxémie au repos les qualifiait pour une OTLD. Des études portant sur ce premier sous-groupe de patients démontrent que l'oxygénothérapie en mode ambulatoire a un effet modeste et sans importance clinique sur la qualité de vie et l'exercice (312-314). On a tiré des conclusions semblables dans le cas de patients admissibles à une OTLD (315,316). On a signalé des cas occasionnels qui répondent à l'oxygénothérapie en mode ambulatoire (313,314). Il est toutefois difficile d'identifier ces patients parce qu'il est impossible de prédire la réponse à long terme à l'oxygénothérapie en mode ambulatoire à partir de la réponse à l'oxygénothérapie que produit l'exercice aigu (313,316).

Recommandation

- Les données actuelles ne justifient pas l'administration généralisée de l'oxygénothérapie en mode ambulatoire aux patients qui ont une MPOC (degré de certitude : 1C).

VENTILATION À PRESSION POSITIVE NON EFFRACTIVE

De nombreux essais contrôlés randomisés et une récente revue systématique appuient le bienfait de la ventilation à pression positive non effractive (VPPNE) dans le contexte des EAMPOC (317-327). Les patients qui ont des exacerbations de MPOC ne bénéficient toutefois pas tous de la VPPNE (320,328-330) (Tableau 10). Un masque nasal/oral combiné (masque facial) est préférable et on a démontré qu'il est plus confortable (331).

On peut quand même continuer d'administrer une VPPNE aux patients qui ont une MPOC à un stade avancé identifiés au préalable comme ne devant pas être réanimés ou intubés : trois études indiquent que les taux de survie à l'hôpital varient de 50 à 60 % chez ces patients (332-334). Leur survie à un an peut toutefois atteindre à peine 30 % et le tiers d'entre eux devront probablement être hospitalisés de nouveau.

Dans le cadre d'un ECR d'envergure portant sur l'utilisation de la VPPNE chez les patients qui avaient des EAMPOC et étaient traités dans une unité de soins

TABLEAU 10
Sélection des patients pour une ventilation non efficace

Critères qui indiquent un bienfait	Critères qui indiquent un manque de bienfait	Contre-indications
Détresse respiratoire	Exacerbations plus légères	Arrêt respiratoire
Fréquence respiratoire >25 respirations min.	pH >7,35	
Utilisation de muscles accessoires	Détresse respiratoire légère	
Acidose respiratoire	Exacerbations très sévères	Instabilité hémodynamique
pH <7,35	pH <7,20	
PaO ₂ >45 mmHg	Somnolence	
	Non réaction à la VPPNE	Chirurgie faciale ou gastroesophagienne récente
	Augmentation ou aucun changement de la fréquence respiratoire	
	Diminution ou aucun changement du pH	
	Sécrétions abondantes	Traumatisme craniofacial, anomalies nasopharyngiennes fixes, coma

VPPNE ventilation à pression positive non efficace; PaCO₂ pression partielle du gaz carbonique artériel

respiratoires plutôt qu'aux soins intensifs, on a signalé une réduction du taux de mortalité dans le cas du groupe traité par VPPN chez les patients qui avaient à la fois des exacerbations graves (pH de moins de 7,3) ou moins graves (326). Le taux de mortalité du sous-groupe de patients atteints de MPOC grave qui ont été traités par VPPNE en salle de thérapie respiratoire était toutefois plus élevé qu'on l'a signalé dans les publications pour des patients apparemment semblables traités aux SI. C'est pourquoi il faudrait administrer aux patients qui ont des exacerbations graves de MPOC une VPPN dans un contexte qui offre une surveillance cardiorespiratoire adéquate et du personnel qualifié pour pratiquer des intubations endotrachéennes et une ventilation mécanique efficace si la VPPN échoue chez le patient en cause (degré de certitude : 2B).

Dans une communication récente (335), on a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de données probantes pour recommander d'utiliser la VPPNE chez les patients qui ont une MPOC stable et de l'hypercapnie (c.-à-d. patients qui ne sont pas aux prises avec une exacerbation).

Recommandations

- Il faut envisager d'administrer une VPPNE aux patients qui ont une exacerbation sévère de la MPOC (pH de moins de 7,3) (degré de certitude : 1A).
- Les patients qui ont des exacerbations plus légères ne tirent aucun bienfait de la VPPN.
- Il faut administrer la VPPNE dans un contexte qui permet une surveillance cardiorespiratoire rapprochée et donne accès à du personnel qualifié pour pratiquer des intubations trachéennes et une ventilation mécanique efficace (degré de certitude : 1A).
- La VPPNE n'est pas indiquée pour les patients qui ont subi un arrêt respiratoire, qui ont de l'instabilité hémodynamique, qui présentent un risque élevé d'aspiration, qui ont un déficit de l'état mental ou qui sont autrement incapables de collaborer (degré de certitude : 1E).
- On ne recommande pas actuellement la VPPN chez les patients qui ont une MPOC stable et une hypercapnie chronique (degré de certitude : 1C).

CHIRURGIE

Chirurgie de l'emphysème

Six études cliniques randomisées ont signalé de meilleurs résultats dans les volets chirurgicaux de trois à 12 mois après l'intervention chirurgicale (336-341). Ces études ne portaient toutefois pas sur un grand nombre de patients (n=37 à n=60). Les résultats d'études de plus grande envergure comportant un suivi de plus longue durée sont maintenant disponibles : l'étude nationale sur le traitement de l'emphysème (NETT) (342), l'étude Overholt Croix-Bleue sur la chirurgie de l'emphysème (OBEST) (343) et l'étude canadienne sur la chirurgie de l'emphysème (CLVRT) (344). Dans le cadre de l'étude NETT, on a établi au début un sous-groupe de patients atteints d'emphysème auxquels la chirurgie de l'emphysème cause un préjudice (345) (degré de certitude : 1E). Chez les patients qui ont un VEMS de moins de 20 % de la valeur prédite et un emphysème à distribution homogène ou une capacité de diffusion d'au plus 20 % de la valeur prédite, une chirurgie de l'emphysème fait augmenter les taux de mortalité.

À la suite de récentes études de plus grande envergure, on a signalé une amélioration du VEMS et une réduction des volumes pulmonaires, une amélioration de la QVLS et une augmentation de la capacité d'exercice après deux ans chez les patients affectés par randomisation à une chirurgie de l'emphysème. On dispose maintenant d'un suivi de longue durée (médiane de 4,3 ans) à la suite de l'étude NETT (346). Le volet chirurgical a révélé un avantage sur le plan de la survie et un rapport de risque de décès de 0,86 (P=0,02) sur cinq ans par rapport aux patients traités par des moyens médicaux. Les améliorations de la capacité maximale d'exercice et de la QVLS ont duré trois et quatre ans respectivement. Comme dans le cas des résultats sur deux ans, les patients qui avaient un emphysème prédominant aux lobes supérieurs et une faible capacité d'exercice (moins de 40 W) ont présenté les meilleurs résultats : leur rapport de risque de décès sur cinq ans s'établissait à 0,67 (P=0,003). Les cas d'emphysème prédominant aux lobes supérieurs qui avaient une grande capacité d'exercice n'en tiraient aucun avantage sur le plan de la survie, mais ils ont montré des améliorations soutenues au niveau de la capacité d'effort et de la QVLS.

Le groupe de travail considère que ces nouveaux renseignements appuient la chirurgie de l'emphysème comme

TABLEAU 11
Critères de sélection pour une chirurgie de l'emphysème

Indications	Contre-indications
Incapacité causée par l'emphysème (et non la bronchite ou l'asthme) en dépit d'un traitement médical maximal	Comorbidité (c.-à-d. avec risque d'espérance de vie de moins de deux ans)
Absence de bronchiectasie importante sur le plan clinique et de production quotidienne élevée d'expectorations	Obésité grave (indice de masse corporelle >31,1 kg/m ² chez les hommes et >32,3 kg/m ² chez les femmes) ou cachexie
Abandon du tabac depuis plus de quatre mois	Coronaropathie grave ou autre trouble cardiaque important
VEMS ≤45 % de la valeur prédite	Bulle géante ≥1/3 du poumon où se trouve la bulle
CPT ≥100 % de la valeur prédite	Besoin d'oxygène >6 L/min pour maintenir une saturation de ≥90 %
VR ≥150 % de la valeur prédite	Symphyse pleurale étendue, p. ex., causée par une pathologie pleurale ou une intervention chirurgicale antérieure au thorax
Emphysème prédominant dans le lobe supérieur (emphysème hétérogène)	Utilisation quotidienne de prednisone à >20 mg
6 minutes de marche ou une distance >140 m	PaCO ₂ >60 mmHg ou PaO ₂ <45 mmHg à l'air ambiant
	PAP ≥35 mmHg (moyenne)
	VEMS ≤20 % de la valeur prédite et distribution homogène ou D _L CO ≤20 % de la valeur prédite

D_LCO capacité de diffusion de monoxyde de carbone du poumon; *VEMS* volume expiratoire maximal seconde; *PaCO₂* pression partielle du gaz carbonique artériel; *PaO₂* pression partielle de l'oxygène artériel; *PAP* pression artérielle pulmonaire; *VR* volume résiduel; *CPT* capacité pulmonaire totale

option qui pourrait être efficace pour la prise en charge de la MPOC au stade avancé (degré de certitude : 1A) chez les patients qui satisfont aux critères conçus avec soin définis par ces études (Tableau 11). L'intervention coûte toutefois cher et l'on en estime le coût à 120 000 \$ par année-personne sans invalidité gagnée (343,347) et il faudrait établir un équilibre entre son adoption et les ressources disponibles. Des innovations récentes fondées sur les connaissances tirées de la chirurgie de l'emphysème, comme la réduction du volume pulmonaire bronchique réalisée par bronchoscopie (348), pourraient s'avérer plus rentables, mais un ECR s'impose avant que l'on puisse formuler des recommandations.

Transplantation pulmonaire dans les cas de MPOC

La transplantation pulmonaire constitue une excellente option pour certains patients choisis avec soin qui ont une MPOC au stade avancé (degré de certitude : 3A). On a pratiqué plus de 12 000 transplantations pulmonaires jusqu'à maintenant et la MPOC est à l'origine de 60 % et 30 % des interventions unilatérales et bilatérales respectivement (349). Les taux de survie prévus à la suite d'une transplantation pulmonaire pour toutes les différentes pathologies sont de l'ordre de 75 % à un an et de 50 % à cinq ans (349). Les receveurs qui ont une MPOC semblent toutefois avoir de meilleurs résultats que ceux qui ont d'autres problèmes (degré de certitude : 3B). Le dysfonctionnement chronique de la greffe associé à la bronchiolite oblitérante, que l'on considère comme une manifestation de rejet chronique, constitue la principale complication qui a un effet sur la morbidité et la mortalité à long terme et fait son apparition chez au moins la moitié des survivants de longue durée (350). Les directives les plus récentes de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire indiquent que les patients atteints de MPOC devraient être référés lorsqu'ils ont un score BODE de cinq (351).

Recommandation

- On considère que les patients atteints de MPOC peuvent se retrouver dans le créneau de la transplantation s'ils satisfont à au moins un des critères suivants : VEMS de moins de 25 % de la valeur prédite (sans réversibilité),

pression partielle du gaz carbonique artériel de plus de 55 mmHg ou pression artérielle pulmonaire élevée conjuguée à une détérioration progressive (p. ex., cœur pulmonaire) (degré de certitude : 3B).

DÉFICIT EN AAT

La SCT a publié des directives détaillées sur l'évaluation et la prise en charge de la carence en AAT (352).

Recommandation

- Le groupe recommande de limiter le choix de la thérapie de remplacement de l'AAT aux patients qui ont une carence en AAT et un VEMS de plus de 35 % et de moins de 65 % de la valeur prédite, qui ont cessé de fumer, qui suivent une thérapie médicale optimale, mais dont le VEMS continue de décliner rapidement (plus de 80 mL/année ou plus) (353) (degré de certitude : 2C).

ENJEUX DE FIN DE VIE DANS LES CAS DE MPOC

Le groupe de travail est d'avis que nous devons mieux comprendre le vécu et les besoins des patients en ayant au moment opportun des discussions honnêtes, informatives et marquées par l'empathie, mais réalistes, qui pourront servir de base à la planification efficace des soins avancés. Les discussions sur les enjeux de fin de vie ont souvent lieu trop tard, dans des contextes inopportuns (comme aux SI) et ne répondent pas aux attentes des patients (354). Il faut identifier les patients présentant des caractéristiques d'une maladie au stade avancé dont la probabilité de décès à la suite d'un épisode d'exacerbation aiguë est accrue pour discuter lors de visites en service externe de leurs préférences relatives aux soins en fin de vie. Il est possible de résumer ces caractéristiques de la maladie à un stade avancé par un score global (p. ex., indice BODE [108]) ou de les définir, selon la personne, comme une obstruction grave des voies aériennes (p. ex., VEMS de moins de 40 % de la valeur prédite), un état fonctionnel médiocre (p. ex., 4 à 5 selon le CRM), un statut nutritionnel médiocre (p. ex., indice de masse corporelle de moins de 19 kg/m²) et des exacerbations aiguës graves répétitives qui entraînent l'hospitalisation (355,356).

FINANCEMENT : Les présentes lignes directrices ont été produites sous les auspices du Groupe d'étude scientifique de la Société canadienne de thoracologie. Le processus a été facilité par du financement reçu des Laboratoires Abbott Inc, d'ALTANA Pharma Inc, d'AstraZeneca Canada Inc, de Bayer Canada Inc, de Boehringer Ingelheim (Canada) Inc, de GlaxoSmithKline Inc et de Pfizer Canada. Aucune des sociétés pharmaceutiques commanditaires n'a joué un rôle dans la collecte, l'examen, l'analyse ou l'interprétation des données scientifiques, ni dans aucune décision sur les recommandations.

RÉFÉRENCES

- Ernst P, Fitzgerald J, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference: Summary of recommendations. *Can Respir J* 1996;3:89-100.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Décès selon certains groupes de causes, le sexe et la géographie – Canada <www.statcan.ca/francais/freepub/84F0209XIE/2003000/t001_fr.pdf> (Version courante au 18 juillet 2007).
- Les maladies respiratoires au Canada. <www.phac-aspc.gc.ca/publicat/rdc-mrc01/pdf/mrc0901f.pdf> (Version courante au 18 juillet 2007).
- Ernst PP, Bourbeau J, Rainville B, Benayoun S, Suisse S. Underestimation of COPD as a cause of death. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):13S.
- Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
- Dales RE, Vandemheen KL, Clinch J, Aaron SD. Spirometry in the primary care setting: Influence on clinical diagnosis and management of airflow obstruction. *Chest* 2005;128:2443-7.
- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Siafakas NM. Definition and differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:1-6.
- Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1235-9.
- Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978;298:1277-81.
- Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-8.
- Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:474-7.
- Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:922-7.
- Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:833-8.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffrey PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: Inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-7.
- Saetta M, DiStefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-6.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.
- Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957;12:219-35.
- McLean KH. Pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958;25:62-74.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
- Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: The cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:339-40.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with CAL: The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;48:1351-57.
- O'Donnell DE, Revill S, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
- Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998;12:799-804.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
- Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1510-6.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1158-68.
- Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
- Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: Current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-9.
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducloux A, Mirhom R, Rasaholainjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-8.
- Bishop JM, Cross KW. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bulletin européen de physiologie respiratoire* 1984;20:495-500.
- Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114:10-4.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
- Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002;57:1067-70.
- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-53.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
- Yohannes AM. Depression and COPD in older people: A review and discussion. *Br J Community Nurs* 2005;10:42-6.
- Breslin E, van der Schans C, Breukink S, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998;114:958-64.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.

47. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
48. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 46):52S-63S.
49. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991;46:695-9.
50. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Hartz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung diseases. *Respiration* 1983;44:321-8.
51. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997;10:2853-60.
52. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
53. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79-83.
54. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-19.
55. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
56. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
57. Sin DD, Man SF. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: Is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006;61:1-3.
58. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1059-64.
59. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.
60. Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1664-9.
61. Koechlin C, Maltais F, Saey D, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:834-41.
62. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: The poor relation of airways obstruction? *Thorax* 2000;55:78-82.
63. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
64. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
65. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J* 2006;28:945-52.
66. Enright PL, Crapo RO. Controversies in the use of spirometry for early recognition and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in cigarette smokers. *Clin Chest Med* 2000;21:645-52.
67. McIvor RA, Tashkin DP. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A rationale for spirometry as a screening tool. *Can Respir J* 2001;8:153-8.
68. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: The importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116:416-23.
69. Hepper NG, Drage CW, Davies SF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: A community-oriented program including professional education and screening by a voluntary health agency. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:97-104.
70. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
71. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185-209.
72. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959;2:257-66.
73. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
74. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: Symptoms and signs. *Eur Respir Mon* 2006;38:7-23.
75. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
76. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: Long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
77. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease: Investigations and assessment of severity. *Eur Respir Mon* 2006;38:24-40.
78. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
79. O'Donnell D, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
80. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-78.
81. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel MR, Spiro SG. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993;6:559-62.
82. Hargreave FE, Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J* 2006;28:264-7.
83. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
84. Leigh R, Pizzichini MM, Morris M, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27:964-71.
85. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
86. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:6-14.
87. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:130-58.
88. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:84-99.
89. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:405-8.
90. Sandford AJ, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:633-43.
91. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
92. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: Results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
93. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
94. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(Suppl 2):398S-401S.

95. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbations of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006;11:188-95.
96. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
97. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
98. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
99. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
100. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
101. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43-53.
102. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
103. Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994;105:469-74.
104. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002;31:137-40.
105. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
106. The COPD Committee Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-S28.
107. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2006 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2007. (Publication électronique avant version imprimée).
108. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2004;350:1005-12.
109. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
110. Calverley PMA, Pearson MG. Clinical and laboratory assessment. Dans : Macnee W, Pride N, Rennard S. *Chronic obstructive pulmonary disease*, 2^e éd. Londres : Arnold, 2003:282-309.
111. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
112. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
113. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635-9.
114. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995;122:823-32.
115. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-91.
116. L'usage du tabac et soins pour le diabète : Résultats tirés du cycle 3.1 de l'ESCC, 2005. Dans : Votre collectivité, votre santé : résultats de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC), 2006. Ottawa, Canada : Statistique Canada, 2006.
117. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? – Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
118. Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:427-31.
119. Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. <www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf> (Version à jour au 20 juillet 2007).
120. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
121. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
122. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
123. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
124. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8.
125. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7.
126. de Guia N. Rethinking Stop-Smoking Medications: Myths and facts. <www.oma.org/Health/tobacco/stopsmoke.asp> (Version à jour au 20 juillet 2007).
127. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557-65.
128. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Ideda A, Izumi T. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1897-901.
129. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
130. Shah SS, Johnston D, Woodcock AA, Johnson M, Geddes DM. Breathlessness and exercise tolerance in chronic airflow obstruction: 2-hourly versus 4-hourly salbutamol by inhalation. *Curr Med Res Opin* 1983;8:345-9.
131. Jaeschke R, Guyatt GH, Willan A, et al. Effect of increasing doses of beta agonists on spirometric parameters, exercise capacity, and quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1994;49:479-84.
132. Evald T, Keittelmann S, Sindrup JH, Lange P. The effect of inhaled terbutaline on FEV₁, FVC, dyspnoea and walking distance in patients with chronic obstructive lung disease. *Respir Med* 1992;86:93-6.
133. Hansen NC, May O. Domiciliary nebulized terbutaline in severe chronic airways obstruction. *Eur Respir J* 1990;3:463-4.
134. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-74.
135. Ram FS, Sestini P. Regular inhaled short acting beta₂ agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2003;58:580-4.
136. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994;105:1411-9.
137. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: Comparison with ipratropium

- bromide alone. *Chest* 1995;107:401-5.
138. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
 139. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: A single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
 140. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
 141. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
 142. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996;51:689-93.
 143. Goldkorn A, Diotto P, Burgess C, et al. The pulmonary and extra-pulmonary effects of high-dose formoterol in COPD: A comparison with salbutamol. *Respirology* 2004;9:102-8.
 144. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in COPD. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
 145. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
 146. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
 147. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during one year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
 148. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
 149. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55.
 150. Dusser D, Bravo M-L, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
 151. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
 152. van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
 153. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: A pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2006, Oct 13; doi:10.1016/j.pupt.2006.10.001.
 154. Santus P, Centanni S, Verga M, Di Marco F, Matera MG, Cazzola M. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med* 2006;100:1277-81.
 155. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
 156. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
 157. Murciano D, Auclair M-H, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
 158. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: A randomized study comparing n of 1 trial to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
 159. Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, Wells CK, Loke J. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:22-5.
 160. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986;89:171-3.
 161. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:269-73.
 162. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
 163. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635-9.
 164. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-8.
 165. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592-6.
 166. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: An ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002;57:799-803.
 167. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
 168. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-80.
 169. Burge PS, Caverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 2000;320:1297-303.
 170. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
 171. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
 172. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
 173. Suissa S. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: Misconstrued immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:464.
 174. Barnes NC, Qiu Y-S, Pavord ID, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:736-43.
 175. Bourbeau J, Christodoulouopoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: A randomized controlled trial. *Thorax* 2007.
 176. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
 177. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd.
 178. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
 179. Disse B. Antimuscarinic treatment for lung diseases from research

- to clinical practice. *Life Sci* 2001;68:2557-64.
180. Toogood JH, Jennings B, Baskerville J, Anderson J, Johansson SA. Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications. *Eur J Respir Dis* 1984;65:35-44.
 181. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:145-53.
 182. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: Recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983;38:813-21.
 183. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999;13:1267-75.
 184. Li JT, Ford LB, Chervinsky P, et al. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over two years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1062-8.
 185. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
 186. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998;280:539-43.
 187. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
 188. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
 189. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
 190. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
 191. David DS, Grieco MH, Cushman P. Adrenal glucocorticoids after twenty years. A review of their clinically relevant consequences. *J Chron Dis* 1970;22:637-711.
 192. Lieberman P, Patterson R, Kunske R. Complications of long-term steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1972;49:329-36.
 193. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-9.
 194. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
 195. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609-20.
 196. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
 197. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
 198. Niewoehner DE. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006;119(Suppl 1):38-45.
 199. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. 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.
 200. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
 201. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006;11:188-95.
 202. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
 203. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
 204. Burk RH, George RB. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Immediate and long-term prognosis. *Arch Intern Med* 1973;132:865-8.
 205. Portier F, Defouilloy C, Muir JF. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency. *Chest* 1992;101:204-10.
 206. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and one-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
 207. Cydulka RK, McFadden ER Jr, Emerman CL, Sivinski LD, Pisanello W, Rimm AA. Patterns of hospitalization in elderly patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1807-12.
 208. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:67-71.
 209. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
 210. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV(1): Results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005;25:1011-7.
 211. Nichol K, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalizations and mortality among elderly patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
 212. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: A randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
 213. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
 214. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
 215. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006;28:123-30.
 216. Gallefoss E, Bakke PS. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of self-management in patients with COPD – a one-year follow-up randomized, controlled trial. *Respir Med* 2002;96:424-31.
 217. Bourbeau J, Collet JP, Schwartzman K, Ducruet T, Nault D, Bradley C. Economic benefits of self-management education in COPD. *Chest* 2006;130:1704-11.
 218. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formotérol dry powder and oral, slow release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.
 219. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
 220. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
 221. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-62.
 222. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
 223. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formotérol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
 224. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formotérol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.

225. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: A randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
226. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM, Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
227. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-6.
228. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;23:692-97.
229. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
230. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at one year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: A randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
231. Güell R, Casan P, Belda J, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000;117:976-83.
232. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Am J Med* 2000;109:207-12.
233. California Pulmonary Rehabilitation Collaborative Group. Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, quality of life, and healthcare costs in California. *J Cardiopulm Rehabil* 2004;24:52-62.
234. Hui KP, Hewitt AB. A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest* 2003;124:94-7.
235. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for COPD. *Lung* 2004;182:187-96.
236. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
237. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1993;22:680-4.
238. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P, Carter W. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993;22:1854-8.
239. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98:835-9.
240. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
241. Zehner WJ Jr, Scott JM, Iannolo PM, Ungaro A, Terndrup TE. Terbutaline versus albuterol for out-of-hospital respiratory distress: Randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 1995;2:686-91.
242. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of different albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1997;29:474-8.
243. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Respir Med* 2006;100:1925-32.
244. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95:563-7.
245. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-8.
246. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
247. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
248. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
249. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:284-9.
250. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
251. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1957;2:1272-5.
252. Berry DG, Fry J, Hindley CP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137-9.
253. Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962;56:153-62.
254. Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1965;2:904-8.
255. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, Munkner C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182:293-305.
256. Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JS, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1968;2:735-8.
257. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66:107-15.
258. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97:18-21.
259. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
260. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
261. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
262. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
263. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd.
264. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiological adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:555-61.
265. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1489-97.
266. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
267. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47:70-5.
268. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996;9:2590-6.
269. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000;15:92-7.
270. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901.
271. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:669-74.

272. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125:2036-45.
273. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19:1072-8.
274. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005;128:3838-45.
275. Puhan MA, Büsching G, Schünemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
276. Hawkins P, Johnson LC, Niokeletou D, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:853-9.
277. van't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2006;27:65-72.
278. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-42.
279. Nonoyama M, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt G, Goldstein R. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd.
280. Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* 2002;122:464-72.
281. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:870-8.
282. Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, Snyder P, Mohsenin V. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:1045-9.
283. Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002;57:333-7.
284. Vivodtzev I, Pépin JL, Vottero G, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after one month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006;129:1540-8.
285. Dal Corso S, Nápolis L, Malaguti C, et al. Skeletal muscle structure and function in response to electrical stimulation in moderately impaired COPD patients. *Respir Med* 2007;101:1236-43.
286. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:9-18.
287. Puente-Maestu L, Sáenz ML, Sáenz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15:517-25.
288. Puhan MA, Sharplatt 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.
289. Strijbos JH, Postma DS, van Altena R, Gimeno F, Koëter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest* 1996;109:366-72.
290. Ketelaars CA, Abu-Saad HH, Schlösser MA, Mostert R, Wouters EF. Long-term outcome of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1997;112:363-9.
291. Engström CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled study. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:207-13.
292. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
293. Brooks D, Sottana R, Bell B, et al. Characterization of pulmonary rehabilitation programs in Canada in 2005. *Can Respir J* 2007;14:87-92.
294. Maltais F, Bourbeau J, Lacasse Y, et al. A Canadian, multicentre, randomized clinical trial of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Rationale and methods. *Can Respir J* 2005;12:193-8.
295. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997;112:370-9.
296. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, Burr ML, Campbell IA. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001;56:779-84.
297. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
298. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
299. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costaragos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-6.
300. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
301. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846-54.
302. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd.
303. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
304. McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989;44:184-8.
305. Bye PT, Esau SA, Levy RD, et al. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:236-40.
306. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
307. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:530-5.
308. Peters MM, Webb KA, O'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006;61:559-67.
309. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97:1637-42.
310. Cukier A, Ferreira CA, Stelmach R, Ribeiro M, Cortopassi F, Calverley PM. The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD. *Respir Med* 2007;101:746-53.
311. Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:763-71.
312. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1616-9.
313. Eaton T, Garrett JE, Young P, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:306-12.
314. Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, Goldstein RS. Effect of oxygen on health quality of life in COPD patients with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
315. Vergeret J, Brambilla C, Mounier L. Portable oxygen therapy: Use and benefit in hypoxaemic COPD patients on long-term oxygen

- therapy. *Eur Respir J* 1989;2:20-5.
316. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, Bégin R, Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J* 2005;25:1032-8.
 317. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
 318. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
 319. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
 320. Angus RM, Ahmed MM, Fenwick LJ, Peacock AJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:1048-50.
 321. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.
 322. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
 323. Avdeev SN, Tret'jakov AV, Grigor'iants RA, Kutsenko MA, Chuchalin AG. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998;45-51.
 324. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
 325. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:807-13.
 326. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
 327. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library, Issue 3, 2002*. Chichester, R. U. : John Wiley & Sons, Ltd.
 328. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
 329. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams A. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: Determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;22:1253-61.
 330. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A randomized controlled trial. *Respir Care* 2005;50:610-6.
 331. Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2003;31:468-73.
 332. Levy M, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:2002-7.
 333. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med* 2005;33:1976-82.
 334. Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir JF. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest* 1992;102:912-7.
 335. Chu CM, Chan VL, Wong IW, Leung WS, Lin AW, Cheung KF. Noninvasive ventilation in patients with acute hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med* 2004;32:372-7.
 336. Criner GJ, Cordova SC, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2018-27.
 337. Goodnight-White S, Jones WJ, Baaklini WA, et al. Prospective randomized controlled trial comparing bilateral lung volume reduction surgery (LVRS) to medical therapy alone in patients with severe emphysema. *Chest* 2000;118(Suppl 4):102S.
 338. Hillerdal G, Löfdahl CG, Ström K, et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: A randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005;128:3489-99.
 339. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
 340. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: A randomized study. *Pulmonary Emphysema Research Group. Ann Thorac Surg* 2000;70:948-53.
 341. Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:405-10.
 342. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 343. Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, et al. Lung volume reduction surgery versus medical treatment: For patients with advanced emphysema. *Chest* 2005;127:1166-77.
 344. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: A two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006;81:314-20.
 345. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
 346. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
 347. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2092-102.
 348. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453-60.
 349. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth official report – 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805-15.
 350. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:1081-91.
 351. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report for the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
 352. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR, Standards Committee of the CTS. Alpha₁-antitrypsin deficiency: A position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2001;8:81-8.
 353. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha₁-antitrypsin deficiency: Does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med* 2005;4:1-8.
 354. McNeely PD, Hébert PC, Dales RE, et al. Deciding about mechanical ventilation in end-stage chronic obstructive pulmonary disease: How respirologists perceive their role. *JAMC* 1997;156:177-83.
 355. Hansen-Flaschen J. Chronic obstructive pulmonary disease: The last year of life. *Respir Care* 2004;49:90-7.
 356. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
 357. Lynn J, Ely EW, Zhong Z, et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease.

- J Am Geriatr Soc 2000;48(Suppl 5):91S-100S.
358. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* 2000;55:1000-6.
359. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Thorax* 1999;54:688-92.
360. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:80-6.
361. Heyland DK, Dodek P, Rocker G, et al. What matters most in end-of-life care: Perceptions of seriously ill patients and their family members. *JAMC* 2006;174:627-33.
362. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
363. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
364. Renseignements importants sur l'innocuité du bupropion. Lettre envoyée aux professionnels(les) de la santé le 3 juillet 2001. Ravinder Kumar, PhD, vice-président, Réglementation et recherche-développement pharmaceutique, GlaxoSmithKline Inc.
365. Révision apportée à la monographie sur le Zyban (chlorydrate de bupropion). Lettre envoyée aux professionnels de la santé canadiens en juin 2002. Joy DasGupta, BSc Pharm, chef du Domaine thérapeutique, métabolisme, système cardiovasculaire/maladies infectieuses. Service médical, GlaxoSmithKline Inc.
366. Monographie de produit : Champix (comprimés de tartrate de varénicline). 2007.
-