

LE GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE) 2023 :

UNE RÉVISION SUBSTANTIELLE

ANSIAUX L (1), BONHOMME O (1), HEINEN V (1), SCHLEICH F (1), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : Le GOLD est un consensus résumant les preuves actuelles rassemblées pour évaluer, diagnostiquer et prendre en charge les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Chaque année, ce document GOLD s'enrichit de nouvelles études et articles. L'année 2023 a été particulière puisque plus de 387 nouvelles références ont été ajoutées. Ces nouveautés ont considérablement modifié les approches diagnostique et thérapeutique de la BPCO.

MOTS-CLÉS : *Bronchopneumopathie chronique obstructive - GOLD 2023 - Étiotypes - Diagnostic - Évaluation - Prise en charge*

THE GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE) 2023 : A SUBSTANTIAL REVISION

SUMMARY : The GOLD is a consensus summarizing current evidence gathered to assess, diagnose and manage patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Each year, this GOLD document is enriched with new studies and articles. The year 2023 was special because more than 387 new references were added. These new developments have considerably modified the diagnostic and therapeutic approaches to COPD.

KEYWORDS : *Chronic obstructive pulmonary disease - GOLD 2023 - Etiotypes - Diagnosis - Assessment - Management*

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par des symptômes respiratoires chroniques (exacerbations) liés à des anomalies des voies respiratoires (bronchite, bronchiolite) et/ou des alvéoles (emphysème) qui provoquent une obstruction persistante, souvent progressive, des voies aériennes (1).

La dernière version du GOLD en 2023 a été assez profondément remaniée avec l'ajout de 387 références par rapport à la version précédente. Cet article a pour but de résumer les points forts des nouveautés apportées au GOLD 2023. Ces modifications visent à faciliter le diagnostic, la mise au point et la prise en charge de la BPCO. Nous voulons, dans cette revue concise, aborder certains points qui nous paraissent importants pour le clinicien.

LA DÉFINITION

La définition conjugue toujours des symptômes chroniques de dyspnée, toux et expectorations associés à une valeur du rapport VEMS/CVF (Volume Expiratoire Maximum par Seconde/Capacité Vitale Forcée) < 70 % après bronchodilatation. La spirométrie est donc indispensable au diagnostic.

NOUVEAUTÉS DANS L'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

Le GOLD 2023 propose aujourd'hui plusieurs étiologies alors que la BPCO avait été décrite anciennement comme une maladie essentiellement liée au tabac (2). Ces différents étiotypes de BPCO sont repris dans le [Tableau I](#). Il convient de les rechercher à l'anamnèse ou via des examens complémentaires.

LA BRONCHITE CHRONIQUE

Le nouveau GOLD comporte aussi un volet détaillé sur la bronchite chronique. Celle-ci se définit par une toux présente 3 mois sur l'année pendant 2 années consécutives, sans autre cause pouvant expliquer ces symptômes (3). Elle peut être présente sans BPCO. Elle est diagnostiquée chez 27 à 35 % des patients BPCO. Les facteurs associés à la prévalence de la bronchite chronique dans la BPCO sont : le sexe masculin, le jeune âge, le nombre de paquets/années élevé, une obstruction sévère des voies aériennes, un habitat en zone rurale et une exposition professionnelle (4). Notons que la bronchite chronique est présente chez 4 à 22 % des non-fumeurs, ce qui indique que le tabac n'est certainement pas le seul facteur de risque. L'inhalation de poussière, l'exposition aux combustibles, les vapeurs chimiques ou le chauffage domestique peuvent être des facteurs de risque potentiels (5). Le reflux gastro-oesophagien est également pourvoyeur de bronchite chronique (6).

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Taxonomie (étiotypes) de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Étiologies	Caractéristiques
BPCO liée à la génétique (BPCO G)	- Déficit en alpha 1 antitrypsine - Autres variants génétiques avec des petits effets agissant en combinaison
BPCO liée au développement anormal du poumon (BPCO D)	Événements survenant tôt dans la vie : prématurité, petit poids de naissance
1. BPCO liée à l'environnement : lié au tabagisme (BPCO C : C pour cigarette)	1. Tabac incluant tabagisme <i>in utero</i> et passif, cannabis, utilisation de vapoteuses ou e-cigarette
2. Exposition à la biomasse et la pollution (BPCO P)	2. Pollution domestique, pollution de l'air ambiant, fumée de feu de forêt, les risques professionnels
BPCO due aux infections (BPCO I)	- Infections respiratoires dans l'enfance - BPCO associée à la tuberculose ou au VIH
BPCO et asthme (BPCO A)	Surtout l'asthme de l'enfance
BPCO de cause inconnue (BPCO U)	

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Tableau II. Utilisation du scanner thoracique chez les patients avec BPCO stable

Diagnostic différentiel	En cas d'exacerbations fréquentes à la recherche de bronchectasies et infections par mycobactéries atypiques ou lorsque les symptômes sont démesurés par rapport à la fonction respiratoire
Réduction de volume pulmonaire	Soit par la thérapie valvulaire endobronchique chez les patients avec VEMS entre 15 et 45 % des valeurs prédites et hyperinflation à la pléthysmographie (volume résiduel > 170 %) Soit par la chirurgie pour les patients avec emphysème sévère dans les lobes supérieurs
Dépistage du cancer du poumon	Un scanner annuel est recommandé chez les patients BPCO C (tabagiques)

VEMS : Volume Expiratoire Maximum par Seconde

Les études longitudinales montrent que les patients de moins de 50 ans avec une bronchite chronique sont à risque de développer une BPCO indépendamment du tabagisme (7).

LE PRISM («PRESERVED RATIO WITH IMPAIRED SPIROMETRY»)

De façon intéressante, le nouveau GOLD reconnaît une catégorie de patients jusque-là ignorée, mais pourtant bien réelle. Il s'agit de patients fumeurs ou exposés à des irritants respiratoires qui présentent un abaissement du VEMS et de la CVF < 80 % des valeurs prédites, mais avec un ratio VEMS/CVF > 70 % (PRISM). Souvent, ces patients ont une augmentation du volume résiduel traduisant une obstruction aérienne très distale (8).

NOUVEAUTÉS DANS LA MISE AU POINT

Le dépistage spirométrique de la BPCO n'est utile que sur base de facteurs de risque qui peuvent être détectés par des questionnaires

portant sur les symptômes et les facteurs d'exposition. Au-delà du diagnostic, les valeurs spirométriques ont un intérêt pronostique à l'échelle d'une population. En effet, il a été démontré que des valeurs abaissées de VEMS et de CVF étaient associées à des surcroûts de mortalité dans la population générale. Par ailleurs, une BPCO est prédictive d'un risque accru de cancer pulmonaire chez le fumeur.

Le rôle de la tomographie par ordinateur (TDM) chez les BPCO stables a pris de plus en plus de place ces dernières années car elle est devenue de plus en plus accessible. Elle permet une analyse quantitative de l'étendue, de l'emplacement et de la gravité de l'emphysème et facilite ainsi les prises de décisions, chirurgicale notamment. Par ailleurs, l'emphysème est associé à un déclin plus rapide du VEMS et à une probabilité accrue de développer un cancer pulmonaire. La TDM permet aussi de détecter des bronchectasies (présentes chez 30 % des BPCO) ou des nodules pulmonaires, ou encore, de détecter d'autres anomalies parenchymateuses (9). Elle est utile dans le dépistage du cancer pulmonaire à partir de 50 ans chez les sujets ayant plus de 20 paquets/années. Enfin, la TDM apporte

également beaucoup d'informations sur les possibles comorbidités de la BPCO : calcification des artères coronaires, dilatation de l'artère pulmonaire, estimation de la densité osseuse et évaluation de la masse musculaire (10). Le **Tableau II** résume le rôle de la TDM dans la BPCO stable.

NOUVEAUTÉS DANS LES TRAITEMENTS DE PRÉVENTION ET DE MAINTENANCE

Des changements ont été apportés dans le GOLD 2023 sur des sujets variés concernant la vaccination, les thérapies pharmacologiques ou non, la complexité de l'administration par inhalation, l'observance thérapeutique, la revalidation pulmonaire et la prise en charge chirurgicale.

Un focus a été placé sur la vaccination. Pour tout patient BPCO, les vaccinations contre la grippe, la COVID-19, le Pneumocoque, la coqueluche (si pas vacciné dans l'adolescence) et le zona (pour les plus de 50 ans) sont recommandées (11).

Par ailleurs le nouveau GOLD met en exergue les stratégies thérapeutiques qui ont démontré une réduction de la mortalité qu'elles soient pharmacologiques ou non (**Tableau III**).

En ce qui concerne le traitement pharmacologique, l'association LBA/ICS (bêta2-mimétique à longue durée d'action/corticoïde inhalé) n'est plus recommandée dans le traitement de première intention de la BPCO car elle n'a pas montré de preuve sur la réduction de la mortalité chez les patients avec BPCO, selon les études TORCH et SUMMIT, et la composante corticoïdes inhalés augmente le risque infectieux (12, 13). De façon similaire, la thérapie inhalée par LAMA seul (anticholinergique de longue durée d'action) ne réduit pas la mortalité, selon l'étude UPLIFT (14). Aujourd'hui, dès que l'expression symptomatique est significative, c'est-à-dire pour un score de CAT (COPD Assessment Test™) > 10, c'est la double bronchodilatation LAMA/LABA qui est privilégiée en première intention pour ses effets sur les symptômes et la réduction des exacerbations.

Tableau III. Études affirmant la réduction de mortalité avec des traitements pharmacologiques ou non chez les patients avec BPCO

Traitements	Effets sur la mortalité	Caractéristiques des patients
Pharmacologiques		
LABA + LAMA + ICS	La triple thérapie comparée à la bithérapie réduit la mortalité Essais : IMPACT (HR 0,72) (15), ETHOS (HR 0,51) (16)	Patients symptomatiques avec exacerbations fréquentes ou sévères
Non pharmacologiques		
Cessation tabagique	«Lung Health Study» comparant un groupe cessant le tabac et l'autre ne cessant pas (HR 1,18) (17)	Patients asymptomatiques ou moyennement symptomatiques
Revalidation pulmonaire	Ancien essai (Puhan et coll. 2011) : RR 0,28 (20) Nouvel essai (Puhan et coll. 2016) : RR 0,68 (21)	Dans les 4 semaines après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO
Oxygénothérapie long terme	Essai NOTT («Nocturnal Oxygen Therapy Trial» 1980) : > 19 heures d'oxygénothérapie <i>versus</i> < 13 heures d'oxygénothérapie. Réduction de 50 % de mortalité avec oxygénothérapie (19) MRC («Medical Research Council») ≥ 15 heures d'oxygénothérapie <i>versus</i> pas d'oxygénothérapie : réduction de 50 % de mortalité avec oxygénothérapie (22)	PaO2 < 55 mmHg ou < 60 mmHg avec polyglobulie secondaire ou hypertension pulmonaire NB : pas de bénéfice chez les patients avec une désaturation modérée
Ventilation non invasive à pression positive	Essai Kohnlein et coll. (2014) : HR 0,24 (23)	Chez les patients BPCO stables avec hypercapnie
Greffe pulmonaire et réduction volume pulmonaire	Pas d'essai randomisé mais données d'observation : Bénéfice chez 2 patients sur 5 transplantés à 2 ans La chirurgie de réduction de volume pulmonaire réduit la mortalité chez BPCO sévère seulement en cas d'emphysème dans les lobes supérieurs et faible capacité d'exercice (Essai Nett 2003 : 0,07 morts par an avec chirurgie de réduction <i>versus</i> 0,15 morts/an) (24)	BPCO sévère seulement en cas d'emphysème dans les lobes supérieurs et faible capacité d'exercice

HR : hasard ratio. RR : risque relatif. LAMA : anticholinergique de longue durée d'action. LABA : bêta2-mimétique à longue durée d'action. ICS : corticoïde inhalé.

Par contre, la triple thérapie inhalée LAMA/LABA/ICS réduit la mortalité selon les études IMPACT et ETHOS par rapport à la bithérapie inhalée (LAMA/LABA) chez les patients symptomatiques (CAT \geq à 10) ayant des exacerbations fréquentes (\geq 2 exacerbations modérées/an) et/ou sévères (\geq 1 exacerbation nécessitant une hospitalisation/an) et un trait éosinophilique défini par une éosinophilie sanguine $>$ 100-150/ μ l (15, 16).

Mais le GOLD 2023 insiste aussi sur les traitements non pharmacologiques qui ont démontré une réduction de mortalité. Parmi ceux-ci, il faut bien évidemment épingler la cessation tabagique. La «Lung Health Study» est un essai clinique randomisé comparant des patients BPCO asymptomatiques ou légèrement symptomatiques cessant, ou non, le tabac pendant 10 semaines (amenant à augmenter le pourcentage de patients ayant stoppé définitivement le tabac à 21,7 % *versus* 5,4 % dans le groupe contrôle) avec un suivi sur 14,5 années. Le taux de mortalité global a diminué significativement de 15 % dans le groupe qui a arrêté de fumer (17).

Il est maintenant bien acté que la revalidation pulmonaire réduit également la mortalité chez les BPCO nécessitant une hospitalisation. D'après une revue systématique sur une cohorte de 190.000 patients hospitalisés pour BPCO, on relève une réduction de mortalité de près de 50 % pour ceux qui ont bénéficié d'une revalidation pulmonaire dans les 90 jours suivant la sortie (18).

Il est connu, depuis le siècle passé, que l'oxygénothérapie de longue durée réduit également la mortalité selon l'essai NOTT («Nocturnal Oxygen Therapy Trial») qui cible des patients en insuffisance respiratoire chronique avec une $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg (19).

STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE À L'ÉTAT STABLE : INITIATION ET SUIVI

On remarquera que la classification ABCD a été abandonnée pour une nouvelle classification ABE où le degré de dyspnée et la fréquence des exacerbations sont les éléments structurant la prise en charge (Tableau IV). Parmi les principaux changements, on note que la combinaison LABA + ICS n'est plus recommandée, excepté si un asthme est intriqué avec la BPCO et/ou si ce traitement a été prescrit avant ces nouvelles recommandations GOLD 2023. Pour ces derniers patients, on peut poursuivre ce traitement si les patients sont stables. Par contre, s'ils majorent leurs exacerbations, on conseillera une triple thérapie inhalée, alors que s'ils majorent leur dyspnée (mMRC : «modified Medical Research Council dyspnea questionnaire») ou leurs symptômes (CAT : «COPD Assessment Test™»), on préférera opter pour une bithérapie par LAMA+LABA. Le GOLD reconnaît que l'effet des ICS est corrélé au taux d'éosinophiles circulants. Ainsi, des taux circulants $>$ 300/ μ l imposent la prescription chez un patient présentant des exacerbations répétées (\geq 2 exacerbations/an) alors qu'un taux $<$ 100/ μ l contre-indique la prescription. Lorsque le taux est intermédiaire, il faut réfléchir à la pertinence de la prescription en mettant en balance le risque infectieux et le risque d'exacerbation éosinophilique (25).

Le suivi de la prise en charge se base aussi sur les mêmes deux éléments que ceux retenus lors de l'initiation du traitement : la dyspnée et la survenue d'exacerbations (Figure 1). Cet algorithme facilite la prise en charge des patients prenant un ou plusieurs traitements d'entretien et ce, peu importe quand le traitement a été initié.

Tableau IV. Nouvel outil d'évaluation des patients avec BPCO : ABE

	GROUPE E	
\geq 2 exacerbations modérées/an ou \geq 1 exacerbation avec hospitalisation/an	LABA + LAMA Considérer LABA + LAMA + ICS si le taux d'éosinophiles sanguins $>$ 300/mm ³	
	GROUPE A	GROUPE B
0 ou 1 exacerbation modérée/an (ne menant pas à une hospitalisation)	Bronchodilatateur (LABA ou LAMA)	LAMA + LABA
	mMRC 0-1, CAT* $<$ 10	mMRC** \geq 2, CAT \geq 10

*CAT : COPD Assesment Test. **mMRC : modified Medical Research Council dyspnea questionnaire. LAMA : anticholinergique de longue durée d'action. LABA : bêta2-mimétique à longue durée d'action. ICS : corticoïde inhalé.

Figure 1. Algorithme de suivi des patients avec BPCO

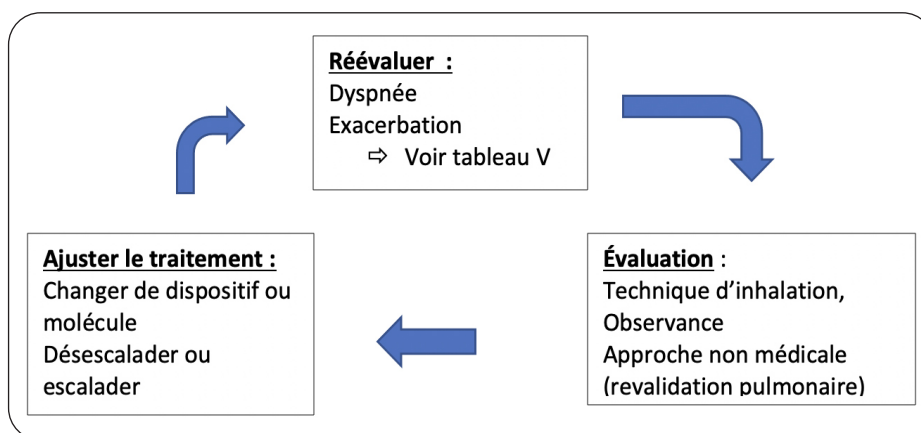


Tableau V. Suivi du traitement pharmacologique

Dyspnée	Exacerbations
<p>LAMA ou LABA</p> <p>↓</p> <p>LAMA + LABA</p> <p>Considérer de changer le dispositif d'inhalation ou la molécule. Ajouter un traitement non pharmacologique. Rechercher et traiter les autres causes de dyspnée.</p>	<p>LAMA ou LABA</p> <p>↙ ↘</p> <p>si Eos < 300/mm³ Eos > 300/mm³</p> <p>LABA + LAMA</p> <p>↙ ↘</p> <p>Eos < 100/mm³ Eos > 100/mm³</p> <p>Si pneumonie ou Effets secondaires ICS</p> <p>LAMA + LABA + ICS</p> <p>Azithromycine (surtout chez les anciens fumeurs)</p>

En pratique, si la réponse au traitement est appropriée, on le poursuit. En cas de non-réponse au traitement, on vérifie d'abord l'observance des traitements, la technique d'inhalation et les comorbidités. Ensuite, on détermine si la dyspnée et les exacerbations prédominent le tableau clinique et, en fonction, on ajuste la thérapie inhalée (Tableau V).

Notons que si le patient présente à la fois de la dyspnée et des exacerbations, on choisira la colonne exacerbation (à droite du Tableau V) pour les ajustements thérapeutiques.

PRISE EN CHARGE DES COMORBIDITÉS

La BPCO coexiste souvent avec d'autres maladies qui peuvent avoir un impact négatif sur l'évolution de la maladie (26). Deux grandes comorbidités s'expliquent par l'existence d'un facteur de risque commun très courant, à savoir le tabagisme. D'abord, les maladies cardiovasculaires communément rencontrées chez les patients avec BPCO. Ensuite, le cancer du poumon également fréquemment observé et qui est une cause de décès majeure chez les patients avec BPCO. Un scanner thoracique

annuel à faible dose est recommandé pour le dépistage du cancer pulmonaire chez les patients avec BPCO liée au tabac uniquement.

Par ailleurs, l'ostéoporose, la dépression et l'anxiété sont des comorbidités fréquentes, trop souvent sous-diagnostiquées dans la BPCO et associées à un mauvais pronostic et une mauvaise qualité de vie. Enfin, le reflux gastro-oesophagien est à investiguer en cas d'exacerbations fréquentes car il est un facteur de risque reconnu d'exacerbations chez les personnes avec BPCO.

CONCLUSION

Si le GOLD 2023 remet encore et toujours la spirométrie au centre du jeu dans la définition de la BPCO, il envisage différents étotypes élargissant les causes potentielles de la maladie. La place de la tomodensitométrie est de plus en plus recommandée pour l'évaluation de l'emphysème et la recherche de néoplasie. Le GOLD 2023 positionne la double bronchodilatation comme traitement d'entrée des patients très symptomatiques et ne recommande les ICS que chez les patients multipliant les exacerbations et présentant un trait éosinophilique. Enfin, le GOLD 2023 insiste sur les stratégies pharmacologiques mais aussi non pharmacologiques (revalidation pulmonaire, notamment) qui réduisent la mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

- Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**206**:1317-25.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;**1**:1645-8.
- de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;**40**:28-36.
- Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**:645-51.
- Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;**22**:462-9.
- Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;**145**:1882-8.
- Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;**64**:894-900.
- Wan ES. The clinical spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**206**:524-5.
- Martinez-Garcia MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Bronchial Infection and temporal evolution of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2021;**72**:403-10.
- Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology* 2022;**7**:286-93.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002733.
- Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. The study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013;**41**:1017-22.
- 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.
- Corhay J-L, Louis R. L'étude UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). *Rev Med Liege* 2009;**64**:52-7.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;**378**:1671-80.
- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very severe COPD. *N Engl J Med* 2020;**383**:35-48.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;**142**:233-9.
- Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries. *JAMA* 2020;**323**:1813-23.
- NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. 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.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005305.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**12**:CD005305.
- MRC Working Party. 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.
- Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multi-centre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:698-705.
- 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.
- Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;**199**:1195-204.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;**33**:1165-85.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Ansiaux L, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Louise.ansiaux@student.uliege.be