

FACULTE DE MEDECINE D'ORAN

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Pr M.A.Bennani

Sommaire

1. Définition, nosologie
2. Épidémiologie
3. Facteurs étiologiques
4. Diagnostic de la BPCO
5. Evaluation combinée de la BPCO
6. Exacerbations des BPCO
7. Les Moyens thérapeutiques de prise en charge des BPCO
 - 7-1- Les objectifs
 - 7-2- Les moyens
 - A - Les médicaments
 - B - L'Oxygénothérapie de Longue Durée (OLD)
 - C- La kinésithérapie respiratoire
 - D - La ventilation non invasive (VNI)
 - E - La réhabilitation
8. Indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations et les décompensations

1. Définition, nosologie de la BPCO

La BPCO est une maladie inflammatoire des bronches et du parenchyme se traduisant par une obstruction bronchique, une altération de la structure des voies aériennes avec destruction des fibres élastiques à l'origine d'un emphysème ; et une altération constante de la fonction muco-ciliaire.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens.

Sauf précision contraire, la terminologie de BPCO admet implicitement son origine tabagique.

_ Bien qu'elles répondent en partie à cette définition, les maladies suivantes ne font pas partie de la BPCO:

- L'asthme, dont les formes chroniques, anciennes, peuvent comporter une diminution non complètement réversible des débits aériens.
- Les bronchectasies.
- Les atteintes respiratoires de la mucoviscidose.
- Les bronchiolites chroniques de l'adulte.

- _ Le cours évolutif de la BPCO est émaillé d'exacerbations qui, dans les formes évoluées de la maladie peuvent mettre en jeu le pronostic vital; on parle alors de décompensations.

_ On décrit, par convention, quatre stades évolutifs de la BPCO, dont le niveau de sévérité est fonction du VEMS post test aux Beta2mimétiques

GOLD 2008 :

BPCO est une affection qu'on peut prévenir et qu'on peut traiter ("preventable and treatable ") associée à certaines manifestations extrapulmonaires significatives qui pourraient contribuer à sa sévérité sa composante pulmonaire est caractérisée par une obstruction bronchique incomplètement réversible l'obstruction bronchique est généralement progressive liée à une réponse inflammatoire du poumon à des toxiques inhalés particulaires ou gazeux.

Définition

GOLD 2011	GOLD 2017
<ul style="list-style-type: none">• Maladie respiratoire fréquente• Qu'il est possible de prévenir et de traiter• Habituellement progressive• Caractérisée par une obstruction bronchique permanente• Associée à une réponse inflammatoire exagérée des voies aériennes et du poumon à des particules ou gaz toxiques	<ul style="list-style-type: none">• Maladie respiratoire fréquente• Qu'il est possible de prévenir et de traiter• Caractérisée par des symptômes respiratoires et une obstruction bronchique permanents• Liés à une atteinte bronchique et/ou alvéolaire• En rapport avec une exposition significative à des particules ou gaz toxiques

[Http://www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

2. Épidémiologie

a) La prévalence de la BPCO augmente avec le tabagisme et l'âge. Elle n'est pas exactement connue, en partie du fait d'un sous-diagnostic important (moins un tiers des cas est identifié). Aux Etats-Unis, on estime que 14 millions de personnes souffrent de BPCO (12,5 millions de bronchites chroniques et 1,5 millions d'emphysémateux). Ce nombre semble avoir augmenté de plus de 40 % depuis 1982. Il représente 4 à 6 % des hommes adultes, 1 à 3 % des femmes. En France, la prévalence des BPCO est estimée à 2,5 millions de personnes.

b) Mortalité : Au cours des 20 dernières années, la mortalité par BPCO a augmenté et en 1991, on l'estimait aux Etats-Unis à plus de 85 000 personnes, avec un taux de 18,6/100 000. C'est la quatrième cause de mortalité.

3. Facteurs étiologiques :

Ils sont avant tout d'ordre environnemental.

1) Tabac Le tabagisme est responsable pour 80 à 90% du risque de développer une BPCO. La fumée de cigarette semble plus dangereuse que celle de la pipe ou du cigare. En 1976, DOLL et PETO, ont montré que la mortalité par BPCO est de 3 /100 000 chez les médecins non fumeurs et de 48/100 000 chez les médecins fumeurs. Ce taux est étroitement corrélé avec le nombre de cigarettes fumées. La fonction pulmonaire du fumeur est inférieure à celle du non fumeur et elle s'altère plus rapidement. Le rôle du tabagisme passif dans le développement ultérieur de la BPCO n'est pas clairement établi chez les enfants de parents fumeurs, mais on note dans cette population une prévalence plus importante des symptômes respiratoires et de petites altérations fonctionnelles.

2) Pollution atmosphérique Son rôle semble démontré à la suite de l'enquête de l'UCLA réalisée en Californie qui met en lumière une prévalence plus importante de l'obstruction bronchique dans les régions exposées aux oxydants et surtout aux vapeurs soufrées. Par ailleurs, la pollution professionnelle joue certainement un rôle très important. Les études épidémiologiques sont nombreuses mais les facteurs de confusion induisent vraisemblablement une forte sous-représentation de la population qui a pu souffrir des conditions de travail.

3) Facteurs individuels

L'âge C'est un élément déterminant de l'existence d'une BPCO et il existe d'ailleurs un certain degré d'emphysème physiologique chez les sujets âgés.
L'hyperréactivité bronchique Pour l'école hollandaise, l'hyperréactivité bronchique peut être un facteur favorisant l'installation d'une BPCO. En fait, elle peut n'être que la conséquence et/ou le témoin de l'inflammation bronchique induite par d'autres agents. En pratique la question n'est pas tranchée.

Sensibilité au tabac Les fumeurs semblent inégaux devant la BPCO. Dans les années 70 FLETCHER et SPEIZER ont suggéré que dans une population de fumeurs on pouvait distinguer des sujets sensibles et des sujets non-sensibles.
Déficit en alpha 1 antitrypsine (AAT) C'est le seul facteur de risque génétique actuellement reconnu. Il intervient dans environ 1% des cas. L'AAT est une glycoprotéine sérique d'origine hépatique, présente dans le poumon. Elle inhibe l'élastase neutrophile. Elle est codée par un seul gène situé sur le chromosome 14. Le phénotype sérique Pi (protease inhibitor) est déterminé par l'expression

indépendante des deux allèles parentaux. Plus de 95% des personnes présentant un déficit sévère en AAT ont un phénotype homozygote anormal PiZZ. Le phénotype homozygote normal PiMM s'accompagne, en règle, d'un taux sérique normal d'AAT. En pratique, on connaît 75 allèles (MS, SZ, ...) qui comportent des risques variables de déficit en AAT.

Facteurs de risque :

Établis	Probables	Possibles
<ul style="list-style-type: none"> ▪ tabac ▪ expo. prof. ▪ déficit α_1 AT ▪ pollution 	<ul style="list-style-type: none"> • tabagisme passif • HRB • alcool • pauvreté 	<ul style="list-style-type: none"> ○ poids de naissance ○ MRI ○ histoire familiale ○ atopie ○ déficit en IgA ○ groupe sg A

Histoire naturelle des BPCO : Elle est mieux connue depuis les travaux de FLETCHER en 1976 sur le VEMS. La fonction respiratoire est maximale entre 20 et 30 ans et diminue par la suite. Chez les sujets non-fumeurs ou non-sensibles au tabac, la diminution moyenne annuelle du VEMS est de 32 ml. Chez le fumeur sensible au tabac la perte annuelle est estimée entre 56 et 84 ml et elle s'accroît avec le temps, ce qui conduit ces sujets à l'invalidité vers 50 ans et au décès quelques années plus tard. En cas d'arrêt du tabac, la courbe s'infléchit et devient parallèle à celle des sujets non-fumeurs sans cependant retrouver une valeur normale.

4. Diagnostic de la BPCO

- Maladie sous diagnostiquée.
- Manifestations cliniques tardives.
- Diagnostic souvent tardif en situation aigue (exacerbation).

Éléments du diagnostic

- Exposition à un facteur de risque:

- sujet fumeur !!
- facteur professionnel
- Manifestations cliniques: peu contributives
 - bronchites à répétition
 - toux chronique
 - dyspnée d'exercice
- Examen physique: non contributif
- Radiographie thoracique: peu contributive
- Mesure de la fonction respiratoire

Diagnostic positif

- Interrogatoire :
 - Tabagisme+++
 - Toux - Expectoration - Dyspnée
- Spirométrie : **VEMS / CVF < 70%**

5. Evaluation de la BPCO: Objectifs

Déterminez la gravité de la maladie, son impact sur la santé du patient et le risque d'événements futurs (par exp: les exacerbations) pour guider la thérapie. Considérez les aspects suivants de la maladie séparément :

EVALUATION

- Niveau actuel de la sévérité des symptômes du patient
- Fréquence d'anomalie spirométrique
- Présence d'exacerbations
- Présence de comorbidités.

Symptômes de la BPCO

Utiliser le test d'évaluation : Test (CAT) ou Mmrc

Evaluation du degré d'obstruction :

Dans la BPCO, la décroissance annuelle du VEMS est, en moyenne, plus rapide que celle des sujets sains non fumeurs.

Cette décroissance n'est pas linéaire, et varie individuellement.

L'arrêt du tabagisme est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal du VEMS

L'existence d'une BPCO affecte l'espérance de vie.

6. Exacerbations des BPCO

L'exacerbation de BPCO est la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, expectoration, dyspnée) sans préjuger de la gravité de l'épisode.

Lorsque le pronostic vital est mis en jeu, on parle alors de décompensation.

Causes des exacerbations

Les causes les plus fréquentes sont :

- **Les infections trachéobronchiques:** mécanisme le plus fréquent, sont souvent virales et peuvent se compliquer d'une infection bactérienne dont le caractère franchement purulent et verdâtre de l'expectoration semble être un bon indicateur.
L'augmentation de la quantité de pus dans l'arbre bronchique (augmentation de la production, diminution de l'élimination ou les deux) majore la réduction des débits expiratoires.
- **D'autres causes peuvent être incriminées**, comme l'embolie pulmonaire, le pneumothorax, certaines comorbidités qui peuvent être sources de décompensation elles doivent être recherchées systématiquement (dysfonctionnement du VG, maladie thromboembolique, trouble du sommeil). Ces diverses causes parfois intriquées nécessitent des actions thérapeutiques spécifiques.
- A noter qu'environ 1/3 des causes d'exacerbation reste **inconnue** en dépit de différentes explorations.

Diagnostic et sévérité de l'exacerbation

a)- Diagnostic :

Deux situations peuvent se voir :

- ✓ **BPCO connue**: le diagnostic d'une exacerbation ou d'une décompensation n'est généralement pas un problème chez un sujet connu et suivi pour BPCO.
- ✓ **BPCO méconnue** : la notion de tabagisme et d'une symptomatologie ancienne évocatrice de bronchopathie chronique oriente le diagnostic vers l'exacerbation de BPCO.

Interrogatoire :

- **Dyspnée** : d'aggravation récente, souvent associé à un sifflement, à une oppression thoracique ou à une toux tenace.
- **Toux** productive exacerbée lors de l'épisode aigu.
- **Expectoration** abondante purulente en cas d'infection.
- **Fièvre** : en cas d'infection.
- L'interrogatoire doit rechercher aussi une **comorbidité**.

b)- Sévérité :

Le diagnostic d'exacerbation fait il faut en parallèle évaluer la gravité de l'épisode à la recherche :

- Des **critères de gravité immédiate**
- ou une **situation de risque** d'apparition d'insuffisance respiratoire aigüe (voir annexe)

- l'interrogatoire
- L'examen physique : signes respiratoires, cardio-vasculaire et neurologiques
- La mesure du DEP, La gazométrie (si possible)

7. Traitement de la BPCO :

Objectifs :

- Diagnostic précoce
- Prévenir l'aggravation et les exacerbations
- Soulager les symptômes

- Améliorer la tolérance à l'exercice
- Améliorer la qualité de vie
- Prévenir et traiter les complications
- Réduire la mortalité

L'évaluation individualisée de symptômes, la limitation de débit aérien et le risque futur d'exacerbations devrait être incorporée dans la stratégie thérapeutique.

Traitement de la BPCO

6. Les Moyens thérapeutiques de prise en charge des BPCO intéressent aussi bien les patients en état stable ou en période d'exacerbation ou de décompensation.

L'arrêt définitif du tabagisme est une mesure indispensable pour atteindre les objectifs de la prise en charge au long cours de la BPCO.

Objectifs et moyens thérapeutiques ;

7.1 - LES OBJECTIFS :

- Diagnostic précoce
- Prévenir l'aggravation et les exacerbations
- Soulager les symptômes
- Améliorer la tolérance à l'exercice
- Améliorer la qualité de vie
- Prévenir et traiter les complications
- Réduire la mortalité

L'évaluation individualisée de symptômes, la limitation de débit aérien et le risque futur d'exacerbations devrait être incorporée dans la stratégie thérapeutique.

A. limiter le déclin du VEMS

✓ L'arrêt du tabagisme est le seul moyen, le moins coûteux et le plus efficace pour réduire le déclin du VEMS.

L'aide au sevrage tabagique va du simple conseil donné par le médecin, au traitement pharmacologique de la dépendance (substituts nicotinique, thymomodulateurs, consultation de tabacologie

B. Améliorer ou réduire les symptômes voire les amender.

✓ favoriser la bronchodilatation en cas de dyspnée :

• **L'exacerbation** : « C'est la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs symptômes de la maladie sans préjuger de la gravité de l'épisode »

La Décompensation : « est une exacerbation susceptible d'engager le pronostic vital »

7.2 - LES MOYENS :

Ils englobent :

Les différents médicaments nécessaires.

Le matériel et les équipements utiles pour les explorations et la prise en charge thérapeutiques.

Ces moyens seront à répartir selon les 3 niveaux de prise en charge préconisés.

A - LES MEDICAMENTS.

1 / LES MEDICATIONS A PROSCRIRE OU NON RECOMMANDES

D'emblée il faut signaler que certains médicaments sont à proscrire chez les patients atteints de BPCO.

Il s'agit :

Des mucomodificateurs quelque soit leur présentation

Des antitussifs

Des psychotropes et des opiacés

D'autres médicaments ne sont pas recommandés par manque de preuve sur leur efficacité. Il s'agit :

De l'Alpha-1 antitripsine

Des Antileucotriènes

De l'Almitrine

2 / LES MEDICAMENTS UTILES

Les armes thérapeutiques essentielles utilisées dans la prise en charge des BPCO

se résument dans 3 classes :

Les Bronchodilatateurs

Les Anti-Inflammatoires : Corticostéroïdes

Les Antibiotiques

D'autres médicaments à visée préventive sont également indiqués, ce sont :

-Les Vaccins : Antigrippaux et Anti- Pneumococciques

-Les Substituts Nicotiniques

2-1 / Les BRONCHODILATATEURS

Ils constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Ils peuvent :

Réduire la dyspnée

Améliorer la tolérance à l'exercice

Améliorer la qualité de vie.

Les Deux classes de bronchodilatateurs inhalés sont :

Les Béta -2 mimétiques

Les Anticholinergiques

2 - 1 - 1 / Les Béta-2 mimétiques :

Il en existe 2 formes :

à courte durée d'action

à longue durée d'action

Les Béta-2 mimétiques de longue durée d'action ont une efficacité supérieure sur les débits expiratoires (VEMS, DEP) comparativement aux béta-2 mimétiques de courte durée d'action. Leur utilisation est plus pratique car elle permet la réduction du nombre de prises en état stable.

* Les formes orales de béta-2 mimétiques ne seront utilisées que chez les patients incapables d'utiliser les formes inhalées.

2 - 1- 2 / Les Anticholinergiques.

Deux formes sont également disponibles :

à courte durée d'action

à longue durée d'action

L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques est attribué à la réduction de l'hypertonie vagale par le blocage des récepteurs muscariniques

* La durée de l'effet bronchodilatateur des Anticholinergiques de courte durée d'action est intermédiaire entre celle des béta-2 mimétiques à courte et à longue durée d'action ; Elle est de 24 heures pour le Tiotropium, anticholinergique à longue durée d'action .

* Les effets sur les débits expiratoires seront également supérieurs par rapport aux autres bronchodilatateurs .

Le Principal effet secondaire .des anticholinergiques est la sécheresse de la bouche.

2-1- 3 / Les Formes combinées de Béta-2 mimétiques et d'anticholinergiques

Les associations d'un béta-2 mimétique de courte ou de longue durée d'action et d'un anticholinergique ont montré des effets additifs sur les débits expiratoires sans amélioration sur la symptomatologie par rapport à chacun des produits pris séparément à même posologie.

2-1- 4 / Les Méthylxantines

Les Théophyllines LP ont un effet bronchodilatateur modeste. Elles sont proposées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés, ou dans les formes évoluées de BPCO en cas d'amélioration insuffisante de la dyspnée.

2 -2 / LES ANTI-INFLAMMATOIRES (CORTICOSTEROIDES)

Le traitement anti-inflammatoire dans les BPCO fait appel essentiellement aux corticoïdes inhalés (CSI)

2-2-1 / Les Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Les Corticostéroïdes Inhalés ne ralentissent pas la vitesse du déclin du VEMS, facteur pronostique majeur de la maladie.

Leurs indications ne concernent que les patients avec EOSINOPHILIE ou aux antécédents d'asthme ou suspect de (ACO)chevauchement entre asthme et BPCO exacerbations répétées malgré une prise en charge optimale.

L'association CSI et Béta-2 mimétiques de longue durée d'action suggère une réduction de la fréquence des exacerbations.les CSI exposent au risque de Pneumonie

2-2-2/ Les Formes combinées :

Béta-2 mimétique longue Durée d'action + Corticostéroïdes Inhalés

Salmétérol + Fluticasone : dosés à : 100 - 250 - 500 µg de Fluticasone

Budosénide + Formotérol

Salbutamol + Ipratropium :

Les formes combinées de ces 2 produits pourraient améliorer l'observance du traitement. Ne représentent plus le premier choix de trt dans le grade C et D

2 -2- 3 / Les Corticoïdes par voie Générale

Ils ne sont pas recommandés dans le traitement au long cours , car les effets secondaires qu'ils induisent sont trop importants

Leur indication dans la BPCO stable ne concerne qu'un traitement test de 2 à 3 semaines en cas de doute sur une éventuelle composante asthmatique ou lorsqu'il y a une réversibilité significative avec les bronchodilateurs (VEMS \geq 200 ml et \geq 12 % de la valeur de base)

2 - 3 / LES ANTIBIOTIQUES

La prescription d'antibiotique n'est pas systématique.

Leur indication est posée devant une exacerbation avec :

Purulence franche de l'expectoration

Accroissement de la dyspnée

Et augmentation du volume de l'expectoration.

Les Classes d'antibiotiques retenues sont :

Les Bétalactamines :

- Amoxicilline

- Amoxicilline + Acide Clavulinique

Les Céphalosporines : - Céfalexime

Les Macrolides :

- Erythromycine

- Clarithromycine

Les Cyclines :

- Doxycycline

- Tétracycline

* Les Sulfamides :

- Sulfaméthoxazole Triméthoprime.

En pratique , dans la grande majorité des situations , l'antibiothérapie, lorsqu'elle est indiquée, est probabiliste.

2 - 4 / LES MEDICATIONS A VISEE PREVENTIVE

Ce type de médication est préconisé pour les patients atteints de BPCO à l'état stable.

Le but est la prévention et la réduction des facteurs de risque.

La réduction des facteurs de risque de BPCO se fonde sur l'amélioration de la qualité de l'air. L'arrêt du tabagisme est la seule connue susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire.

Les Substituts Nicotiques.

La substitution Nicotinique est l'un des 2 principes thérapeutiques médicamenteux recommandés pour l'arrêt tabagique avec le Bupropion.

Ce traitement sera d'autant plus efficace s'il est accompagné d'une prise en charge médicale.

La durée recommandée est de 3 mois.

Les Vaccins.

La vaccination anti grippale annuelle est indiquée dans la BPCO car elle diminue la mortalité par infection grippale de 50 %

La vaccination anti-pneumococcique répétée tous les 5 ans est efficace pour la prévention des pneumonies. Sa prescription est préconisée chez les sujets de plus de 65 ans et dans les BPCO sévères.

L'Immunothérapie Poly-microbienne n'est pas recommandée

B - L'Oxygénothérapie de Longue Durée (OLD)

C'est la seule intervention thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité pour améliorer la survie. Elle améliore également :

- La performance à l'effort
- La diminution de la fréquence des hospitalisations
- La diminution de l'hypertension artérielle Pulmonaire (HTAP)
- La Polyglobulie.

Ses indications :

Une $PaO_2 < 55$ mm Hg

Une PaO_2 entre 56 et 60 mm Hg , si présence d'un ou plusieurs éléments suivants :

HTAP (avec Pression artérielle Pulmonaire moyenne ≥ 20 mm Hg)

Désaturation nocturne non apnéique

Polyglobulie (Hématocrite > 55 %)

Signes cliniques de CPC

C- La kinésithérapie respiratoire

Elle présente un intérêt certain pour le désencombrement bronchique . Elle est recommandée au cours des exacerbations de BPCO.

Les techniques utilisées sont :

- Le Drainage postural
- L'accélération du Flux expiratoire

D - La ventilation non invasive (VNI)

La VNI est une ventilation mécanique en pression positive utilisant un masque nasal , plus rarement des canules nasales ou un masque bucco-nasal. Elle est proposée en cas d'échec de l'OLD.

L'appareil (CPAP) peut être utilisé en mode de régulation de volume ou en mode de régulation de pression ; ce dernier étant le mieux toléré par les patients.

E - La réhabilitation

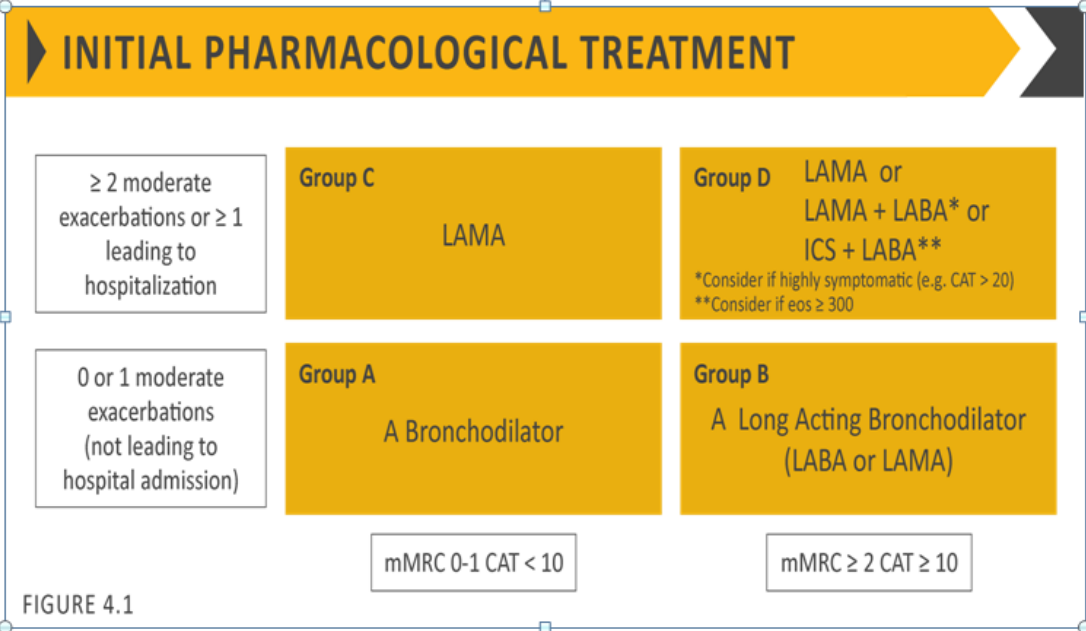
Elle est recommandée dans le cadre de la prise en charge des malades atteints de BPCO, dyspnéiques et intolérants à l'effort malgré un traitement pharmacologique optimisé. Elle améliore la qualité de vie. Elle ne s'adresse qu'à des sujets motivés.

8. Indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations et les décompensations

Une franche purulence des crachats verdâtre associée ou non à une fièvre évoluant au-delà de 4 jours doit faire évoquer une infection bactérienne et par conséquent justifier un traitement ATB probabiliste dans la majorité des situations.



Treatment of stable COPD

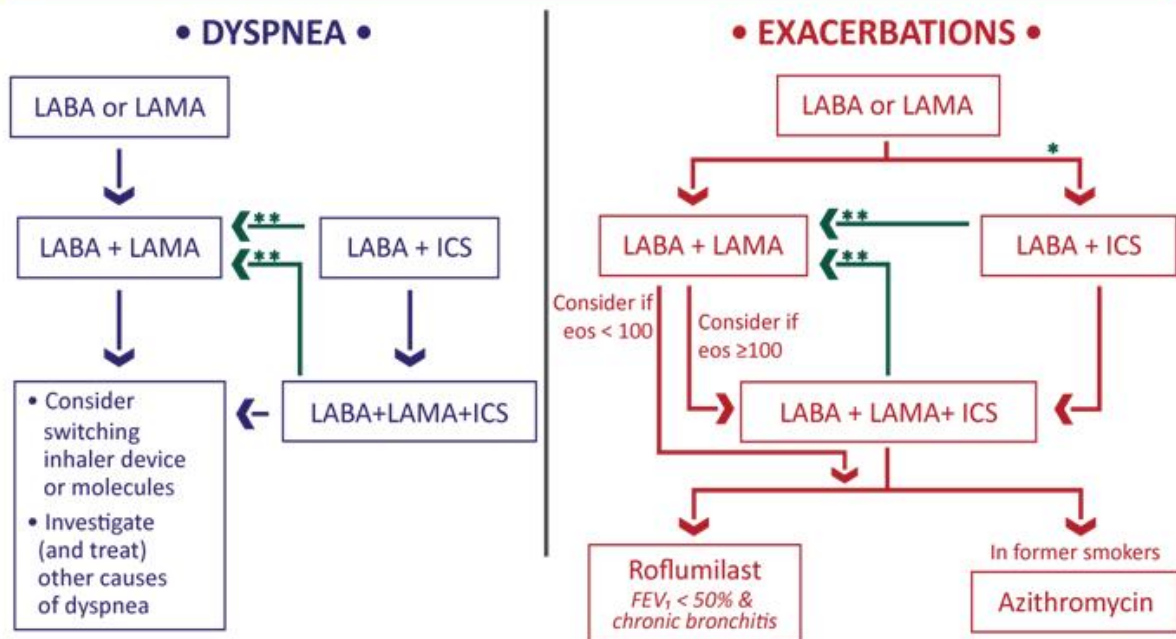


Definition of abbreviations: eos: blood eosinophil count in cells per microliter; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

▶ FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT

1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
2. IF NOT:
 - ✓ Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - ✓ Assess response, adjust and review
 - ✓ These recommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis



eos = blood eosinophil count (cells/ μ L)

* Consider if $eos \geq 300$ or $eos \geq 100$ AND ≥ 2 moderate exacerbations / 1 hospitalization

** Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS

FIGURE 4.3

Références :

1. Guide pratique pour la prise en charge de la broncho pneumopathie chronique obstructif. Société Algérienne de Pneumo-phtisiologie (SAPP, dec, 2004)
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD), 2005 et 2008
3. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease: GOLD. NIH publication 2701A 2001
4. Actualisation des recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2003; 20:167-8
5. Rutgers SR et al. Ongoing inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55:12-18.
6. - FLETCHER CM, PETO R., TINKER C. and SPEIZER F.E. 1976. The natural history of chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford University Press, New York.
7. -Cuvelier A, Muir JF, Roche N. Exacerbations et décompensations de BPCO. *Rev Mal Respir* 2004;21:856-9
8. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD 2019