

2017



Référentiel sur la BPCO

DEVELOPPE SOUS LA DIRECTION DE LA SOCIETE TUNISIENNE
DES MALADIES RESPIRATOIRES ET D'ALLERGOLOGIE

Coordinateurs : *Pr Samy Kammoun - Pr Abdelaziz Hayouni*

Membres du Comité d'Experts :

*Abdelhamid Garrouche
Naceur Rouetbi
Hedia Ghrairi
Hajer Racil
Anis Maatallah*

*Faiçal Bali
Ridha Ben Younes
Mohamed Smaoui
Imen Gargouri
Souhail Slama*

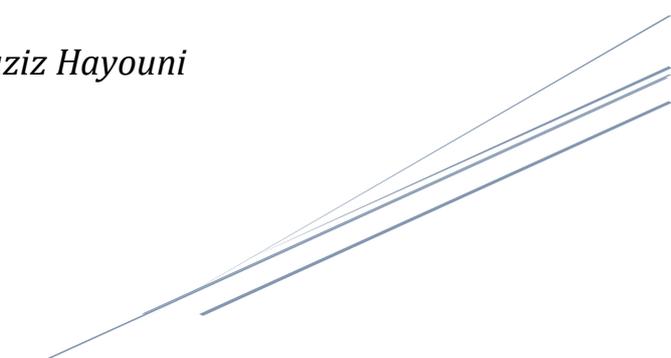


TABLE DES MATIERES

I. DIAGNOSTIC ET EVALUATION.....	3
A. SYMPTOMES	3
B. SIGNES PHYSIQUES	4
C. EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE	4
1. La spirométrie et la courbe débit-volume	4
2. La pléthysmographie	4
3. Transfert du CO.....	5
4. Gaz du sang artériel	5
5. Le test de marche de 6 mn	5
D. IMAGERIE	5
1. Radiographie standard.....	5
2. Tomodensitométrie	5
3. Evaluation cardiaque	5
E. BIOLOGIE.....	6
1. Numération formule sanguine.....	6
2. Dosage de l'alpha1 anti-trypsine	6
3. L'étude du sommeil.....	6
F. RECHERCHE DES COMORBIDITES.....	6
G. DIAGNOSTIC POSITIF	8
H. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	8
II. PRISE EN CHARGE DE LA BPCO A L'ETAT STABLE	8
A. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	8
B. LES MOYENS non médicamenteux	9
1. Le sevrage tabagique.....	9
2. Vaccinations.....	9
3. Réhabilitation respiratoire.....	9
C. LES MOYENS médicamenteux.....	10
1. Les Bronchodilatateurs inhalés :.....	10
2. Les Corticostéroïdes	11
3. Les théophyllines	11
4. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (IPDE4) : /Roflumilast	12
5. L'antibiothérapie.....	12
D. LES INDICATIONS DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	12
E. Les autres moyens thérapeutiques.....	12
1. L'oxygénothérapie au long cours.....	12
2. La ventilation assistée au long cours.....	13
3. Chirurgie.....	13
4. Le traitement des comorbidités.....	13
5. Autres.....	14

III. PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS DE BPCO	14
A. SIGNES DE GRAVITE IMMEDIATE	14
B. FACTEURS D'EXACERBATION	14
C. EXPLORATIONS	15
D. TRAITEMENT	15
1. <i>Les Bronchodilatateurs</i>	15
2. <i>La Corticothérapie systémique</i>	16
3. <i>L'Oxygénothérapie</i>	16
4. <i>La Ventilation non invasive (VNI)</i>	16
5. <i>La Ventilation endo-trachéale</i>	16
6. <i>L'antibiothérapie</i>	17
IV. SUIVI DE LA BPCO	17
A. OBJECTIFS DU SUIVI	17
B. CONTENU ET RYTHME DE LA SURVEILLANCE	18
1. <i>Fréquence des consultations à l'état basal :</i>	18
2. <i>Evaluation clinique :</i>	18
3. <i>Fréquence des examens complémentaires : (à titre indicatif)</i>	18
4. <i>Au décours d'une hospitalisation pour exacerbation</i>	18
V. DEPISTAGE.....	19
VI. ANNEXES.....	20
A. ANNEXE 1 : ECHELLE DE DYSPNEE DU MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFIEE (mMRC)	20
B. ANNEXE 2 : Questionnaire CAT	21
C. ANNEXE 3 : Médicaments de la BPCO commercialisés en Tunisie	22
D. ANNEXE 4 : Auto-questionnaire de dépistage BPCO (GOLD).....	23
VII. BIBLIOGRAPHIE	24

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes (présence d'un trouble ventilatoire obstructif avec un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %).

La BPCO toucherait 3,7% des tunisiens âgés de 40 ans et plus (7% selon l'étude BOLD). Dans sa genèse, on distingue les facteurs de risque environnementaux et génétiques, qui interagissent entre eux.

Le principal facteur de risque est le tabagisme actif, associé ou non à l'inhalation de cannabis.

L'exposition à la biomasse est une cause à évoquer essentiellement en milieu rural et surtout chez la femme.

Les expositions professionnelles sont à l'origine d'au moins 15% des étiologies des BPCO : surtout en milieu agricole mais également en milieu professionnel ou domestique.

Le déficit en alpha1 antitrypsine est le seul facteur de risque génétique clairement identifié de BPCO et évoqué en cas d'emphysème pan-lobulaire. Le diagnostic de BPCO est souvent méconnu : seulement un tiers des cas est diagnostiqué.

La BPCO est source d'handicap, de coûts directs et indirects, et de mortalité ce qui souligne l'importance de sa prévention.

Ce référentiel ne couvre pas l'association Asthme – BPCO.

I. DIAGNOSTIC ET EVALUATION

Ils font appel aux symptômes, aux signes physiques, à l'exploration fonctionnelle respiratoire, au bilan paraclinique et à la présence de comorbidités.

A. SYMPTOMES

Ils doivent être recherchés à l'interrogatoire pour dépister la BPCO chez tout fumeur.

La dyspnée est le maître symptôme :

- ✓ Survient initialement à l'effort
- ✓ Est très fréquemment sous-estimée par le patient et l'amène rarement à consulter
- ✓ Peut être évaluée au moyen d'échelles comme **l'échelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée (mMRC)** [Annexe 1].

Peuvent s'y associer : la toux et l'expectoration chroniques et des exacerbations.

En effet, il n'est pas rare que le diagnostic de BPCO ne soit évoqué pour la première fois que lors d'une exacerbation caractérisée par :

- ✓ La majoration d'une dyspnée ou d'une toux chroniques
- ✓ Et une majoration du volume de l'expectoration et/ou de sa purulence.

L'évaluation des symptômes et le retentissement sur la vie du patient peuvent se faire par certaines échelles comme le **CAT (COPD Assessment Test)** [Annexe 2].

B. SIGNES PHYSIQUES

Absents au début ou limités à des râles bronchiques.

Plus tardivement, seront notés :

- ✓ Un allongement du temps expiratoire avec parfois une expiration à lèvres pincées (visant à augmenter la pression dans les voies aériennes pour éviter leur collapsus),
- ✓ Une distension thoracique
- ✓ Une diminution du murmure vésiculaire et une atténuation des bruits du cœur,
- ✓ Apparaissent enfin les signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire et de dysfonction cardiaque droite.

Plusieurs phénotypes peuvent être distingués (clinique, sévérité de l'obstruction bronchique, nombre d'exacerbations, réponse au traitement) :

- ✓ Toux et expectoration prédominantes
- ✓ Exacerbateurs fréquents
- ✓ Déclineurs rapides de la fonction respiratoire.

La prise en charge doit tenir compte de ces phénotypes en plus des comorbidités.

C. EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Elle permet le diagnostic positif et différentiel (asthme), évalue la sévérité, et aide ainsi aux choix thérapeutiques et à l'appréciation du pronostic.

1. La spirométrie et la courbe débit-volume

- Identifient le TVO caractérisé par un rapport VEMS/CVF post bronchodilatation < 70% de la valeur prédite.
- L'existence d'un aspect concave de la phase descendante de la courbe expiratoire traduit une limitation des débits à bas volume pulmonaire.

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

2. La pléthysmographie

Permet de mesurer les volumes pulmonaires non mobilisables ou "statiques", en pratique le volume résiduel et peut identifier :

Une **distension pulmonaire**, souvent associée au TVO, définie par une augmentation des volumes statiques totaux et une modification des rapports volumes mobilisables et non mobilisables : CPT > 120% de la valeur prédite et VR/CPT > 30% de la valeur prédite.

3. Transfert du CO

La mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (qui reflète la surface d'échanges gazeux disponible) permet d'évaluer la part de l'emphysème et dans ce cas elle sera diminuée.

4. Gaz du sang artériel

Chez les malades les plus sévères (VEMS <40% de la théorique ou < 1L ou SpO₂ < 92%) ou ayant une dyspnée importante ou disproportionnée avec l'état clinique ou ayant une hypertension artérielle pulmonaire, on recommande d'effectuer la mesure des gaz du sang artériel à la recherche d'une hypoxémie et/ou d'une hypercapnie.

5. Le test de marche de 6 mn

Doit faire partie des examens de routine pour évaluer la tolérance à l'effort pour les stades 3 ou 4 de l'échelle mMRC.

D. IMAGERIE

1. Radiographie standard

La radiographie thoracique recherche les signes de distension pulmonaire, d'un carcinome bronchique ou d'une cardiopathie associés. Elle ne permet pas de porter le diagnostic de BPCO mais elle peut l'évoquer en montrant (sensibilité et spécificité faibles) un syndrome bronchique ou une hyperclarté pulmonaire avec distension thoracique avec :

- ✓ Aplatissement des coupes diaphragmatiques
- ✓ Augmentation des espaces clairs rétro-sternal et rétro-cardiaque
- ✓ Augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur
- ✓ Horizontalisation des côtes.

2. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie thoracique en haute résolution est l'examen qui permet d'affirmer la présence d'un emphysème. Elle n'a pas lieu d'être systématique, mais elle est utile :

- ✓ En cas de doute diagnostique (à la recherche de bronchectasies notamment)
- ✓ En cas d'indication chirurgicale (tumeur, chirurgie des bulles, chirurgie de réduction du volume pulmonaire...)
- ✓ Dans les formes sévères.

3. Evaluation cardiaque

La recherche d'anomalies cardio-vasculaires à l'interrogatoire et à l'examen physique doit être la règle.

L'ECG doit être systématique lorsque le VEMS est <50% de la valeur prédite et à la

moins suspicion de pathologie cardio-vasculaire (ischémie, arythmie).

L'échographie cardiaque recherche, chez les sujets hypoxémiques ou très dyspnéiques ou lorsque l'importance de la dyspnée est disproportionnelle par rapport à l'atteinte fonctionnelle respiratoire, des signes d'hypertension pulmonaire ou une insuffisance ventriculaire gauche.

E. BIOLOGIE

1. Numération formule sanguine

Elle est réalisée à la recherche d'une polyglobulie réactionnelle à l'hypoxémie ou une anémie susceptible d'aggraver la dyspnée. En présence de polyglobulie sans hypoxémie diurne, le syndrome des apnées du sommeil doit être suspecté.

2. Dosage de l'alpha1 anti-trypsine

Indiqué lorsqu'un emphysème est associé à une ou plusieurs situations :

- ✓ BPCO précoce (survenue à un âge < 45 ans).
- ✓ Ou la présence d'antécédents familiaux d'emphysème.
- ✓ Ou survenue chez des patients n'ayant pas ou ayant peu fumé.

3. L'étude du sommeil

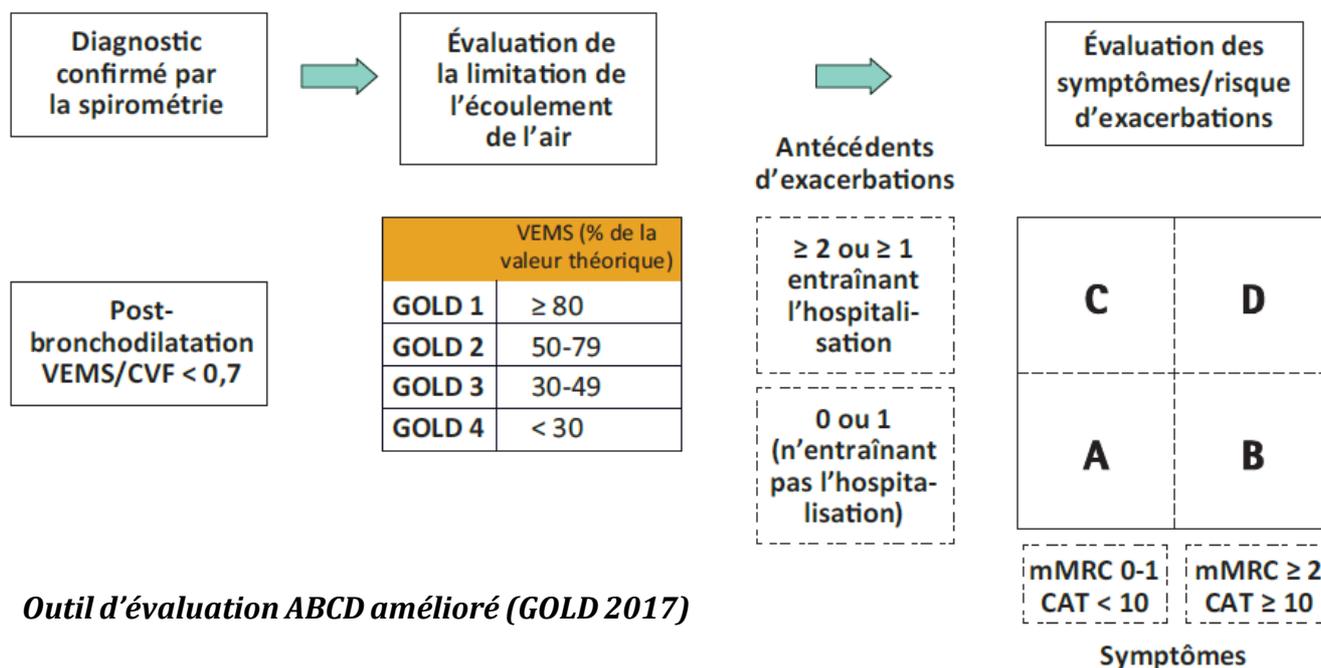
Les troubles respiratoires du sommeil sont à rechercher en cas de signes cliniques évocateurs ou en cas de polyglobulie ou d'hypertension artérielle pulmonaire sans hypoxémie diurne.

F. RECHERCHE DES COMORBIDITES

Les principales comorbidités à rechercher, en présence du moindre signe clinique et en raison de facteurs de risque communs et/ou des conséquences systémiques de la maladie, sont :

- ✓ Les maladies cardiovasculaires (recherche d'une cardiopathie ischémique au moindre doute)
- ✓ Le cancer bronchique (scanner thoracique, fibroscopie bronchique)
- ✓ La dysfonction musculaire
- ✓ L'ostéoporose
- ✓ L'anémie
- ✓ La dénutrition
- ✓ L'obésité
- ✓ L'anxiété et la dépression.

L'évaluation de la sévérité se base sur l'importance des symptômes (mMRC ou CAT) [Annexes 1 et 2] et la fréquence et la gravité des exacerbations :



Outil d'évaluation ABCD amélioré (GOLD 2017)

Pour les malades du groupe B, il faut s'assurer de l'absence de comorbidités (particulièrement cardio-vasculaires) à l'origine d'une gêne respiratoire plus importante que ne laisse prévoir les résultats de la spirométrie.

Groupe*	Dyspnée ou CAT	Exacerbation
A	mMRC < 2 ou CAT < 10	< 2 exacerbations / an
B	mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10	
C	mMRC < 2 ou CAT < 10	≥ 2 exacerbations / an ou hospitalisation pour exacerbation au cours de l'année précédente
D	mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10	

* Classer en utilisant le plus grand risque

* Pour le groupe B, vérifier la part des comorbidités cardio-vasculaires à l'origine de la dyspnée.

G. DIAGNOSTIC POSITIF

Il doit être évoqué, y compris chez l'adulte jeune, en présence :

- ✓ De facteurs de risque
- ✓ D'un seul de ces signes : toux et expectoration chronique (> 2-3 mois), dyspnée persistante, progressive, apparaissant ou s'aggravant à l'exercice ou au décours d'une bronchite chez un adulte exposé à un facteur de risque
- ✓ D'une diminution non complètement réversible du débit expiratoire de pointe ou du VEMS (VEMS/CVF<0.7 post-bronchodilatation).

La spirométrie reste le moyen de confirmation du diagnostic.

H. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Ce sont les autres causes possibles d'obstruction bronchique non ou peu réversibles :

- **L'asthme avec obstruction bronchique fixée** « à dyspnée continue » (clinique, niveau de réversibilité, biologie, tests allergologiques)

L'asthme doit donc être évoqué dès qu'existent des éléments évocateurs d'asthme ou d'allergie dans l'histoire clinique ou une réversibilité significative de l'obstruction bronchique. En effet, quand le VEMS augmente de 400 ml ou plus, le malade doit être traité comme asthmatique. En plus, une augmentation, après bronchodilatation, du VEMS d'au moins 200 ml et d'au moins 12% de la valeur de base évoque une réversibilité significative. Ces éléments soulignent l'importance du contexte clinique dans le diagnostic d'asthme ou de BPCO.

Certaines formes sévères ou vieilles d'asthme, dans lesquelles le caractère réversible de l'obstruction disparaît (remodelage bronchique), ne peuvent en pratique pas être distinguées de la BPCO.

En raison de leurs fréquences et de la prévalence du tabagisme chez les asthmatiques, BPCO et asthme peuvent coexister : Overlap syndrome.

- **Les dilatations des bronches** (hypersécrétion, TDM)
- **Les bronchiolites** (EFR, TDM)
- **Et l'insuffisance cardiaque gauche** (ECG, échocardiographie)

II. PRISE EN CHARGE DE LA BPCO A L'ETAT STABLE

A. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

- Améliorer la fonction respiratoire et réduire la vitesse de son déclin
- Prévenir les complications (exacerbations, handicap, insuffisance respiratoire...)
- Réduire les symptômes (dyspnée)
- Augmenter la capacité d'exercice
- Améliorer la qualité de vie

- Réduire la mortalité.

Compte tenu de l'absence de traitement modifiant notablement le déclin du VEMS (hormis l'arrêt du tabac) ou la mortalité (sauf l'arrêt du tabac et, dans les cas les plus sévères, l'oxygénothérapie à domicile), le principal objectif du traitement des BPCO est l'amélioration de la qualité de vie par l'amélioration de la dyspnée et des capacités d'exercice et la réduction des exacerbations.

B. LES MOYENS NON MEDICAMENTEUX

1. Le sevrage tabagique

Ses grands principes peuvent être résumés comme suit :

- ✓ L'arrêt du tabagisme, principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire, quel que soit le stade de la maladie.
- ✓ Le conseil minimal doit être proposé à tout fumeur et renouvelé régulièrement.
- ✓ L'évaluation doit porter sur la dépendance physique (test de Fagerström), la motivation et l'état psychologique (anxiété, dépression).
- ✓ Les traitements commercialisés en Tunisie d'aide au sevrage tabagique sont les substituts nicotiques. Les autres traitements validés sont : le bupropion et la varénicline.
- ✓ Il est recommandé de prescrire les substituts nicotiques en 1ère intention, la varénicline en 2ème intention et le bupropion en 3ème intention, compte tenu des rapports bénéfice/risque spécifiques de chacun de ces médicaments.
- ✓ Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent également être proposées.
- ✓ La place de la cigarette électronique reste à déterminer.

2. Vaccinations

La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les patients présentant une BPCO. Il est aussi recommandé de proposer la vaccination antipneumococcique :

- ✓ Le vaccin conjugué à 13 sérotypes une seule fois dans la vie et le vaccin polysaccharidique à 23 sérotypes tous les 3 à 5 ans et ce au-delà de l'âge de 65 ans (voire de 50 ans).
- ✓ Avant l'âge de 50-65 ans, le vaccin polysaccharidique à 23 sérotypes est recommandé tous les 3 à 5ans si comorbidités associées ou VEMS<40%.

3. Réhabilitation respiratoire

C'est une approche globale, multidisciplinaire de la BPCO, qui comprend :

- ✓ L'optimisation du traitement pharmacologique,
- ✓ L'aide à l'arrêt du tabac, le conseil minimal : êtes-vous fumeur ? Avez-vous envisagé d'arrêter de fumer ?
- ✓ Le réentraînement à l'exercice

- ✓ La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique
- ✓ La prise en charge psychosociale
- ✓ L'éducation
- ✓ La prise en charge nutritionnelle.

Elle est recommandée quel que soit le stade de la maladie à partir du moment où il existe un handicap malgré le traitement pharmacologique.

Cette approche peut être proposée à des malades externes ou pris en charge pour quelques semaines (4 à 8 habituellement) dans des centres spécialisés. Son efficacité à long terme (jusqu'à 2 ans) a été démontrée sur :

- ✓ La dyspnée,
- ✓ La capacité d'exercice
- ✓ La qualité de vie
- ✓ et la consommation de soins.

Par ailleurs, chez tout malade, il est extrêmement important de conseiller d'entretenir une activité physique régulière.

C. LES MOYENS MEDICAMENTEUX

1. Les Bronchodilatateurs inhalés :

Ils assurent une amélioration des symptômes et une augmentation des capacités à l'exercice.

a) Les bronchodilatateurs de courte durée d'action

Les bêta2 agonistes (SABA) (salbutamol, terbutaline) et les anticholinergiques (SAMA) (ipratropium) sont disponibles par voie inhalée, voie d'administration privilégiée du fait de son rapport efficacité/tolérance élevé.

Les anticholinergiques et bêta2 agonistes ont une efficacité globalement équivalente dans la BPCO et leur effet bronchodilatateur est additif.

b) Les bronchodilatateurs de longue durée d'action

Les bêta2 agonistes (LABA) (salmétérol ou formotérol en 2 prises par jour, indacatérol en une prise par jour) et les anticholinergiques (LAMA) (tiotropium ou glycopyrronium en une prise par jour) en une prise par jour), permettent un traitement moins contraignant.

Les anticholinergiques et les bêta2 adrénériques de longue durée d'action, ont fait la preuve de leur efficacité symptomatique même en l'absence de réversibilité significative du TVO sur les EFR.

En effet, ils améliorent la dyspnée, la capacité d'exercice et la qualité de vie, et réduisent le nombre d'exacerbations.

En pratique, les traitements à courte durée d'action sont à prendre à la demande, dès lors que le patient ressent une dyspnée :

- ✓ Un bêta 2 agoniste (salbutamol ou terbutaline)
- ✓ Ou une combinaison bêta2 agoniste et anticholinergique de courte durée d'action

Lorsque la dyspnée est continue, plusieurs choix sont possibles :

- ✓ Anticholinergique de longue durée d'action/ tiotropium, glycopyrronium
- ✓ Bêta 2 agoniste de longue durée d'action/ formotérol, salmétérol, indacatérol
- ✓ Bêta 2 agonistes et anticholinergiques peuvent être associés en cas de persistance de la dyspnée.

L'utilisation de l'inhalation nécessite un apprentissage du malade pour manier correctement les dispositifs et une vérification régulière pour que la technique reste satisfaisante.

2. Les Corticostéroïdes

La corticothérapie orale au long cours n'est pas indiquée dans la BPCO en raison de son inefficacité et de ses effets indésirables.

Il n'y a pas non plus de place pour la corticothérapie inhalée (ICS) utilisée seule dans la BPCO.

En revanche, chez les malades atteints d'une BPCO sévère à très sévère (VEMS<50-60% de la théorique), la corticothérapie inhalée associée aux bêta2 agonistes de longue durée d'action (sous forme d'associations séparées ou d'associations fixes : fluticasone + salmétérol ou budésonide + formotérol ou bécloéthasone + formotérol) :

- ✓ Permet une réduction des symptômes et du nombre d'exacerbations,
- ✓ Améliore la qualité de vie.

Ces associations ne sont actuellement recommandées que chez les malades :

- ✓ ayant un VEMS<50-60% de la normale
- ✓ et souffrant d'exacerbations fréquentes (≥ 2 par an).

Toutefois, le risque de pneumonie chez les malades BPCO est majoré en cas d'utilisation de corticoïdes inhalés à fortes doses.

L'arrêt progressif de la corticothérapie inhalée est possible sans effet notable sur la survenue d'exacerbation quoique certaines études ont rapporté le contraire en cas d'éosinophilie sanguine élevée.

3. Les théophyllines

Leur maniement doit être prudent en raison de leur marge thérapeutique étroite, de leurs multiples interactions médicamenteuses et de leurs nombreux effets indésirables potentiels digestifs, cardio-vasculaires ou neurologiques. Leur effet bronchodilatateur est minime.

4. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (IPDE4) / Roflumilast

Ils sont indiqués en cas de phénotype bronchiteux avec exacerbations fréquentes chez les malades ayant un VEMS < 50%.

5. L'antibiothérapie

L'érythromycine ou l'azithromycine durant quelques mois ont été proposés en cas d'exacerbations fréquentes. Ils sont réservés aux spécialistes.

D. LES INDICATIONS DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Groupe*	Premier choix	Choix alternatif
A	Un bronchodilatateur : SABA, SAMA, LAMA ou LABA	
B	LABA ou LAMA	Si symptômes persistants : ✓ LABA et LAMA ✓ Voir associés à la Théophylline
C	LAMA Si exacerbations LAMA et LABA	ICS + LABA Si exacerbations ICS + LABA + LAMA
D	LAMA ou LABA + LAMA ou ICS + LABA Si inefficace : ICS +LABA+LAMA	Si exacerbations + inh- PDE4 ou Macrolide ? Si dyspnée + Théophylline

De première intention, seraient recommandés :

- Les bronchodilatateurs en cas de dyspnée prédominante
- LABA + ICS en cas d'exacerbations fréquentes avec un VEMS < 50-60% ou d'association asthme et BPCO.
- LAMA en cas d'exacerbations fréquentes.

E. LES AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES

1. L'oxygénothérapie au long cours

Elle est indiquée dans les situations où elle a fait la preuve de son efficacité sur la survie,

Cette efficacité est conditionnée par une administration continue durant au moins 15 h par jour, incluant la nuit.

Ces situations sont :

- Une PaO₂ < 55 mm Hg mesurée en air ambiant, à distance d'une exacerbation
- Ou si PaO₂ < 60 mm Hg avec présence :
 - ✓ d'une polyglobulie
 - ✓ et/ou de signes d'hypertension pulmonaire
 - ✓ et/ou de signes d'insuffisance ventriculaire droite

2. La ventilation assistée au long cours

Elle peut être proposée dans deux circonstances :

- A l'issue d'une décompensation aiguë avec impossibilité de sevrage de la ventilation mécanique ;
- A l'état stable chez les insuffisants respiratoires chroniques sévèrement hypercapniques présentant des exacerbations fréquentes.
- Overlap syndrome : BPCO et SAOS.

Elle est le plus souvent non invasive administrée par masque nasal, beaucoup plus rarement par trachéotomie.

3. Chirurgie

a) Chirurgie de réduction de volume pulmonaire

Elle a un objectif symptomatique (réduire l'intensité de la dyspnée, améliorer les capacités d'exercice et la qualité de vie) en l'absence de démonstration actuelle d'un effet bénéfique sur la survie.

b) Chirurgie des bulles

Concerne les bulles d'emphysème « géantes » (plus d'un tiers de l'hémithorax) ou compliquées (pneumothorax, hémorragie, infection, douleurs) ou compressives (compression de parenchyme pulmonaire sain, du diaphragme, de vaisseaux pulmonaires ou de structures médiastinales).

c) Transplantation

Les indications de la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire se limitent aux malades jeunes (<65 ans) et présentant, par la sévérité de leur atteinte, des contre-indications absolues ou relatives à la chirurgie de réduction de volume : hypercapnie importante, hypertension pulmonaire, trop grande dégradation morphologique et fonctionnelle.

4. Le traitement des comorbidités

Leur prise en charge est indispensable pour améliorer aussi bien le pronostic que la qualité de vie des patients.

5. Autres

- Administration substitutive d'Alpha-1 antitrypsine : n'est recommandée que pour les patients ayant un taux bas secondaire à un déficit génétique.
- Mucolytiques : les patients avec expectorations visqueuses pourraient en bénéficier (faible apport).
- Antitussifs : Non recommandés.
- Soins palliatifs en fin de vie.

III. PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS DE BPCO

L'exacerbation est un évènement aigu caractérisé par une majoration des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes et nécessitant une modification du traitement (corticoïde systémique, antibiotique ou hospitalisation).

C'est un accident évolutif qui contribue à la dégradation de la fonction respiratoire.

Les exacerbations sont légères, modérées ou sévères selon qu'elles s'accompagnent ou non de signes de gravité et qu'elles mettent en jeu ou non le pronostic vital.

A. SIGNES DE GRAVITE IMMEDIATE

Ils ne sont pas spécifiques à la BPCO.

Il s'agit des signes de détresse respiratoire aiguë dont la présence doit conduire à l'hospitalisation.

- Les critères d'hospitalisation des exacerbations de BPCO sont :
- Les signes de gravité immédiate (essentiellement)
- L'absence de réponse au traitement médical initial
- L'incertitude diagnostique
- L'âge avancé
- L'absence de soutien à domicile
- L'oxygénothérapie au long cours
- Les comorbidités : cardiopathie gauche, alcoolisme, atteinte neurologique...

B. FACTEURS D'EXACERBATION

Il s'agit en réalité de poser le diagnostic de la pathologie qui a conduit au tableau d'exacerbation de BPCO. Elles sont en nombre limité ce qui en simplifie la recherche.

Les principales causes à considérer sont l'infection et l'exposition aux aéro-contaminants.

Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, la question posée est celle de la probabilité d'une infection respiratoire basse d'origine bactérienne, par opposition à une cause virale. Cette question est importante si l'on veut rationaliser la prescription d'antibiotiques et limiter

ainsi l'apparition de résistances microbiennes.

Le principal argument en faveur d'une infection bactérienne est la purulence récente ou majorée de l'expectoration.

Les germes, le plus souvent en cause en cas d'origine bactérienne, sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*.

D'autres bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou des entérobactéries peuvent être en cause, essentiellement chez les malades ayant une obstruction bronchique sévère (VEMS < 30% de la valeur théorique) et exacerbateurs fréquents.

C. EXPLORATIONS

Dans la grande majorité des exacerbations sans signes de gravité prises en charge en ville, aucune exploration paraclinique n'est justifiée.

Chez le patient hospitalisé, les examens complémentaires ont pour but d'apprécier la gravité de l'exacerbation (gaz du sang à la recherche d'une hypercapnie) et d'identifier les pathologies à l'origine de l'exacerbation et de ses conséquences :

- ✓ NFS (polyglobulie-hyperleucocytose),
- ✓ la C-réactive protéine, hémostase et les plaquettes (avant héparinothérapie préventive),
- ✓ ionogramme (du fait des effets hypokaliémiantes des bêta2 agonistes et des corticostéroïdes et des effets hyponatrémiants des diurétiques éventuels),
- ✓ fonction rénale (insuffisance rénale fonctionnelle satellite de l'insuffisance cardiaque droite ou liée à l'utilisation de diurétiques),
- ✓ bilan hépatique (signes de foie cardiaque),
- ✓ le Brain Natriuretic Peptide en cas de doute sur un facteur cardiaque.

D. TRAITEMENT

L'identification et le traitement précoce des exacerbations réduisent leur mortalité.

1. Les Bronchodilatateurs

Les doses de bronchodilatateurs inhalés peuvent être aussi élevées que lors des exacerbations d'asthme.

Les bêta2 agonistes à courte durée d'action seront administrés en première intention, seuls ou associés aux anticholinergiques.

A l'hôpital, la nébulisation est le mode d'administration le plus fréquent. Il est capital de s'assurer de la bonne technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation pour les malades pris en charge à domicile.

2. La Corticothérapie systémique

Elle ne doit pas être systématique.

a) A domicile

Elle n'est pas indiquée dans le cas général, y compris en présence de râles sibilants à l'auscultation.

Elle ne se justifie en première intention que s'il existe une forte suspicion de composante asthmatique.

Elle sera envisagée en deuxième intention en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement.

b) Chez les malades hospitalisés

- ✓ Elle accélère légèrement la récupération du VEMS, et pourrait raccourcir la durée d'hospitalisation de 24 heures environ.
- ✓ Elle doit être conduite à la dose de 0,5 mg/kg/j et sur une courte durée (5 jours).

3. L'Oxygénothérapie

Chez les malades hospitalisés du fait de signes de gravité, une oxygénothérapie nasale à débit faible (1-2 litres/min) est indiquée, adaptée de façon à obtenir une saturation pulsée en oxygène supérieure à 90% en surveillant la gazométrie de façon à détecter l'apparition d'une hypercapnie.

Chez ces malades, la prévention de la maladie thrombo-embolique par héparine de bas poids moléculaire est indiquée.

4. La Ventilation non invasive (VNI)

Elle est indiquée en cas de décompensation avec acidose respiratoire ($\text{pH} < 7,35$) par l'intermédiaire d'un masque facial.

La ventilation non invasive réduit :

- ✓ le recours à la ventilation endotrachéale
- ✓ la durée de séjour en réanimation,
- ✓ le risque d'infection nosocomiale
- ✓ la mortalité.

5. La Ventilation endo-trachéale

- ✓ Arrêt respiratoire
- ✓ Nécessité d'intubation immédiate (coma, choc)
- ✓ Troubles de déglutition, hypersécrétion
- ✓ Agitation, absence de coopération pour l'utilisation d'un masque de VNI.

6. L'antibiothérapie

Elle est indiquée pour les patients :

- ✓ Présentant une majoration de la dyspnée, une augmentation du volume des expectorations et une majoration de la purulence des expectorations (expectorations verdâtres)
- ✓ Et/ou mis sous ventilation mécanique.

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
En l'absence de résultats d'EFR	Résultats EFR connus		
Absence de dyspnée	VEMS \geq 50%	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou céfpodoxime-proxétil ou céfotiam-hexétil ou macrolide ou pristinamycine
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline-acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou céftriaxone) ou Fluoroquinolone respiratoire

IV. SUIVI DE LA BPCO

A. OBJECTIFS DU SUIVI

- Améliorer les symptômes et l'état de santé (tolérance à l'exercice, qualité de vie).
- Informer et éduquer les patients
- S'assurer du maintien des activités physiques à un niveau adapté.
- Renforcer le statut d'ex-fumeur.
- Diminuer la fréquence des exacerbations et des hospitalisations.
- Prendre en compte les comorbidités.

B. CONTENU ET RYTHME DE LA SURVEILLANCE

1. Fréquence des consultations à l'état basal :

- ✓ Une à deux fois par an à 4 fois/an en cas de forme sévère avec ou/sans OLD.
- ✓ Patients sous OLD et/ou VNI : tous les 2-3 mois, la coordination avec le prestataire est nécessaire.

2. Evaluation clinique :

Sont à préciser :

- ✓ Les besoins et les attentes des patients
- ✓ Le score de dyspnée, IMC
- ✓ Le test de marche de 6 mn
- ✓ La fréquence des exacerbations
- ✓ Les comorbidités

3. Fréquence des examens complémentaires : (à titre indicatif)

- ✓ EFR et Radiographie du thorax : 1 fois par an ou si aggravation
- ✓ Gaz du sang (air ambiant) 3 fois /an si OLD et/ou VNI ou si aggravation

Dans tous les cas :

- ✓ L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie : rappeler le sevrage à chaque occasion
- ✓ Informer et éduquer en s'assurant de la compréhension : gestion du traitement, utilisation correcte des dispositifs d'inhalation, activité physique
- ✓ Suivi nutritionnel
- ✓ Kinésithérapie respiratoire
- ✓ Réévaluation si exacerbations sévères ou fréquentes (> 2 par an)
- ✓ Coordination étroite Médecin généraliste/Pneumologue/Prestataire de services

4. Au décours d'une hospitalisation pour exacerbation

Toute exacerbation est un motif de renforcement du suivi clinique (symptômes, handicap) et fonctionnel respiratoire (spirométrie). Une éducation doit être apportée sur la reconnaissance et la prise en charge des exacerbations ultérieures. Sont recommandées :

- ✓ Une consultation dans la semaine qui suit la sortie
- ✓ Une consultation 1 à 3 mois plus tard avec EFR et GDSA
- ✓ Des consultations supplémentaires selon l'évolution, si le retour à l'état de base n'a pas été atteint.
- ✓ et la coordination étroite médecin généraliste/pneumologue/prestataire de services

V. DEPISTAGE

Le dépistage est recommandé surtout à partir de l'âge de 40 ans avec exposition aux polluants et/ou au tabac. Le questionnaire de dépistage GOLD a été validé. [Annexe 4]

VI. ANNEXES

A. ANNEXE 1 : ECHELLE DE DYSPNEE DU MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFIEE (MMRC)

ECHELLE DE DYSPNEE DU MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFIEE (mMRC)

Stade 0 : *dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages) ;*

Stade 1 : *dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ;*

Stade 2 : *dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ;*

Stade 3 : *dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ;*

Stade 4 : *dyspnée au moindre effort.*

B. ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE CAT

Nom:

Date:



Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple: Je suis très heureux (heureuse) 0 1 2 3 4 5 Je suis très triste

		POINTS	
Je ne tousse jamais	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je tousse tout le temps	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="text"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e)	<input type="text"/>
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="text"/>
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je dors bien	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je suis plein(e) d'énergie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="text"/>
			SCORE TOTAL <input type="text"/>

Le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) et le logo sont des marques déposées du laboratoire GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

SCORE TOTAL

C. ANNEXE 3 : MEDICAMENTS DE LA BPCO COMMERCIALISES EN TUNISIE

Famille	Mode d'action	DCI	Nom commercial
Béta 2 mimétiques	Courte durée d'action	Salbutamol	Aérol
		Terbutaline	Bricanyl Bétanyl
	Longue durée d'action	Salmétérol	Sérevent Sybrol
		Formotérol	Foradil Atimos Raforex
	Ultra longue durée d'action	Indacatérol	Onbrez
Anti cholinergiques	Courte durée d'action	Bromure d'Ipratropium	Atrovent
	Longue durée d'action	Tiotropium	Spiriva
Corticoïdes inhalés		Béclométhasone	Clénil Béclojet Cortis Beclio-asthma Miflasone
		Budésonide	Miflonide Bercum
		Fluticasone	Flixotide Erva
Béta mimétiques Longue durée d'action + Corticoïdes inhalés		Salmétérol + Fluticasone	Seretide Cyvax
		Formotérol + Budésonide	Symbicort
		Formotérol + Béclométhasone	Foster
Théohpylline	Longue durée d'action	Théohpylline	Bronchophylline

D. ANNEXE 4 : AUTO-QUESTIONNAIRE DE DEPISTAGE BPCO (GOLD)

Si vous répondez à ces questions, cela aidera à savoir si vous avez une BPCO

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Toussez-vous souvent (tous les jours) ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Êtes-vous plus facilement essoufflé que les personnes de votre âge ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous plus de 40 ans ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous fumé ou fumez-vous* ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

Si vous répondez positivement à trois de ces questions**, le médecin généraliste peut soit mesurer votre souffle à l'aide d'un spiromètre soit vous orienter vers un pneumologue.

Découvrir une BPCO précocement permettra de prévenir des lésions pulmonaires ultérieures. Des traitements sont disponibles pour que vous vous sentiez mieux.

** ou avez-vous été exposé de manière prolongée ou répétée à des gaz, poussières, fumées, vapeurs dans le cadre de votre travail ?*

*** deux réponses « oui » peuvent déjà constituer un signe d'alarme*

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:689-698.
2. Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C, et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *The European respiratory journal.* Dec 2010;36(6):1259-1269.
3. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al; Trial of inhaled steroids and long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449-456.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-789.
5. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD002309.
6. DE Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* Sep 2014;69(9):799-804.
7. Denis E O'Donnell, Paul Hernandez, Alan Kaplan et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update ; *Can Respir J Vol 15 Suppl A January/February 2008.*
8. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:695-703.
9. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease: a global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017
10. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD009764.
11. Jadwiga A. Wedzicha et Donald Banerji, Kenneth R. Chapman, al, FLAME investigators. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374:2222-34.
12. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Nov 15
13. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al ; Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1285-94.
14. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary

rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;2:CD003793.

15. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: Suppl. 1, 1–16
16. Mohangoo AD, van der Linden MW, Schellevis FG, Raat H. Prevalence estimates of asthma or COPD from a health interview survey and from general practitioner registration: what's the difference? *European journal of public health*. Feb 2006;16(1):101-105.
17. Mohamed Awad Tageldin, Salim Nafti, , Javaid Ahmed Khan et al ; Distribution of COPD-related symptoms in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study ; *Respiratory Medicine* (2012) 106(S2), S25–S32.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care (Partial Update). Date last updated: 2010.
19. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. Nov 6 2007;147(9):633-638.
20. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et al ; Blood Eosinophils and Response to Maintenance COPD Treatment: Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 9
21. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-1147.
22. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al; PULSE study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
23. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. Dec 2008;63(12):1046-1051.
24. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
25. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554.
26. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al ; Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):390-8.
27. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet. Respiratory medicine*. May 2013;1(3):199-209.
28. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in

patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:361-368.

29. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364:1093-1103.
30. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, and al ; Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017 Mar 15;49(3).