



Les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives : expérience de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat

Mohammed Aharmim¹ ; Karima Marc¹ ; Mouna Soualhi¹ ; Rachida Zahraoui¹ ;
Jouda Benamor¹ ; Jamal Eddine Bourkadi¹

¹Service de pneumo-physiologie, hôpital Moulay Youssef, faculté de médecine et de pharmacie, université Med V Souissi, Rabat, Maroc

Résumé

Introduction : La BPCO est une affection caractérisée par une diminution du flux aérien expiratoire non totalement réversible. L'obstruction bronchique généralement progressive est associée à une réaction inflammatoire pathologique suite à l'inhalation de particules et gaz toxiques.

La principale cause est le tabac, loin devant l'exposition professionnelle et la pollution.

La maladie est caractérisée par des exacerbations de sévérité variable. Celles-ci influencent le déclin de la fonction respiratoire à long terme et causent une importante détérioration de la qualité de vie des patients. Elles augmentent la morbidité et la mortalité dans les BPCO et représentent un lourd fardeau pour les budgets de la santé.

Matériel et méthodes : Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 102 cas d'exacerbations de BPCO colligés au service de pneumologie de l'HYM sur une période de 3 ans.

Résultats : 93,14 % des malades sont des hommes d'âge moyen de 66 ans, tous hospitalisés selon les critères d'Anthonisen. La cause des exacerbations est dominée par les infections respiratoires. Nos malades sont classés selon la classification GOLD du VEMS. Les malades stades 4 représentent 35 % alors que les malades stades 3 représentent 37,5 % de l'ensemble des malades.

Les malades stades 4 développent plus d'exacerbations par an aboutissant à plus d'hospitalisations (2 en moyenne).

La mortalité des exacerbations de 2% chez nos malades rejoint les données de la littérature et rend compte de la performance des molécules utilisées pour juguler les crises.

Conclusion : Quelle que soit leur gravité, les exacerbations de BPCO ont toutes un impact à long terme considérable chez les patients, en termes de qualité de vie, de déclin de la fonction respiratoire, de morbimortalité et de coûts de santé.

La prévention des exacerbations reste l'un des buts de traitement les plus importants.

Key Word : BPCO, exacerbation, prise en charge, prévention

Received 22 Apr, 2022; Revised 03 May, 2022; Accepted 05 May, 2022 © The author(s) 2022.

Published with open access at www.questjournals.org

I. Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Cet état pathologique comprend la forme obstructive de la bronchite chronique et l'emphysème.

L'évolution des BPCO est marquée par des épisodes d'aggravation clinique plus ou moins sévères, appelés exacerbations.

Une exacerbation se définit comme un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires au-delà de la variation quotidienne normale et menant à un changement de traitement médicamenteux. La gravité des exacerbations est très variable, on parle de décompensations quand elles engagent le pronostic vital.

La prise en charge thérapeutique des exacerbations fait l'objet de nombreuses recommandations internationales, et un certain nombre d'attitudes thérapeutiques restent controversées.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude au service de pneumologie à l'hôpital Moulay Youssef (HMY) à Rabat dont l'objectif est de déterminer les facteurs de risque des exacerbations, de diminuer la fréquence des hospitalisations ultérieures et d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients.

II. Matériel Et Méthodes

Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 102 cas d'exacerbations de BPCO colligés au service de pneumologie de l'HMY sur une période de 3 ans.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude présentaient une exacerbation de la BPCO suspectée ou certaine selon les critères d'Anthonisen et devaient répondre aux éléments suivants :

- Connus porteurs d'une BPCO (bronchite chronique ou emphysème) ;
- Suspects de BPCO (âge >40 ans, fumeur ou ancien fumeur >10 paquets années et /ou facteurs de risques associés, bronchite chronique à l'état de base avec ou sans dyspnée d'exercice).

III. Résultats

Parmi les 102 malades objets de notre étude, 95 (soit 93,14%) sont de sexe masculin et 07 (soit 06,86%) sont de sexe féminin soit un ratio sexe H/F est de 13,57/1.

L'âge moyen est de 66 ans \pm 10,29, avec des extrêmes allant de 42 ans à 92 ans.

La consommation de tabac est retrouvée chez 93 patients soit 91,2%, alors 09 patients, soit 8,8%, n'en consomment pas.

Parmi les 93 patients consommateurs de tabac, 05 sont de sexe féminin et 88 de sexe masculin. Pour les non consommateurs, 02 sont de sexe féminin et 07 de sexe masculin.

Quant à la durée de consommation du tabac pour les 93 malades tabagiques, elle est en moyenne de 33 ans \pm 10,31, avec un minimum de 15 ans et un maximum de 60 ans.

Le nombre de paquets de cigarettes par jour chez les fumeurs est en moyenne de 1.33 Paquet \pm 0.52, et varie entre 01 et 03 paquets.

Pour ce qui est du nombre de patients sevrés, il est de 56 malades, alors que pour les non sevrés, ce nombre est de 37 patients.

La consommation de cannabisme est retrouvée chez 09 patients, soit 8.82% ; ce même chiffre est retrouvé également pour la consommation d'alcool.

La consommation de cannabisme est retrouvée chez 09 patients soit 8.82%.

Le nombre moyen des hospitalisations par an est de 1 \pm 1.12.

L'hospitalisation dure entre 05 jours et 51 jours, avec une moyenne de 17 jours \pm 9.38.

Le nombre de recours aux urgences l'année précédente varie entre 0 et 4 fois, avec une moyenne de 1 \pm 0.87.

Les signes cliniques retrouvés sont une toux sèche chez 13 cas (12.74%), une toux grasse chez 89 cas (87.25%), des expectorations purulentes chez 70 patients (68.62%) et une dyspnée chez 101 patients (99%).

L'IMC varie entre 12.72 et 34 avec une moyenne de 19.21 \pm 3.91 ;

58,8% des patients sont dénutris. (Tableau n°1)

IMC (KG/m ²)	Effectif	Pourcentage	Nombre moyen d'exacerbations
<20	60	58.8	1.05
\geq 20 et < 25	34	33.3	1.32
\geq 25 et <30	06	05.9	0.83
\geq 30	02	02	0.5

Tableau N° 1 : Nombre moyen des exacerbations en fonction de l'IMC

Une anémie est retrouvée chez 8% des cas. La créatinine sanguine est en moyenne de 10,35 mg/l avec un minimum de 3,7 et un maximum de 223,4 mg/l ; L'urée sanguine est en moyenne de 0,42g/l avec un minimum de 0,17 et un maximum de 3,38 g/l.

La radiographie thoracique est normale chez 11 patients soit 10,78%.

Chez les 91 patients restants dont la radiographie thoracique est anormale, la pneumopathie est retrouvée chez 51 patients (56%), la distension thoracique chez 29 patients (29,3%), la cardiomégalie chez 08 patients (8,08%), et le pneumothorax chez 03 patients (3.03%).

La tomodensitométrie thoracique est réalisée chez 67 patients (65.69%), et est normale chez 03 patients.

Dans le reste des cas soit 64 cas, la pneumopathie représente 29 cas (45.31%), le poumon emphysémateux 24 cas (37.5%), la pathologie néoplasique 06 cas (9.37%), et 03 cas (4.69%) de pneumothorax.

La spirométrie est retrouvée chez 80 patients soit 78.43%, et a objectivé un trouble ventilatoire obstructif chez 100% des malades.

Les patients dépistés sont classés selon la sévérité de l'obstruction bronchique selon la classification GOLD ; 2 patients avaient un VEMS >80% ; 20 patients avaient un VEMS compris entre 50 et 80% ; 30 patients avaient un VEMS compris entre 30 et 49% et 28 patients avaient un VEMS <30%.

Ils sont également classés selon la classification GOLD 2021 ; Le phénotype prédominant est le phénotype C qui est retrouvé chez 51 patients, 19 patients sont de phénotype D, 08 patients de phénotype A et 02 patients de phénotype B.

La gazométrie est effectuée chez 37 patients soit 36.27%. Elle est réalisée au moment de l'exacerbation chez 34 patients soit 33.33% :

- A l'exacerbation avant oxygénothérapie, elle est effectuée chez 28 patients soit 27.45% ;

- A l'exacerbation et après oxygénothérapie, chez 06 patients soit 5.88% ;

- Après oxygénothérapie seule, chez 03 patients soit 2.94%.

A l'exacerbation, 06 patients présentent une acidose ($\text{pH} < 7,36$), 17 présentent une $\text{SaO}_2 < 90\%$, et 19 présentent $\text{HCO}_3 > 28 \text{ mmol/l}$.

La gazométrie refaite après oxygénothérapie montre une amélioration des chiffres chez tous les patients.

L'hypercapnie est retrouvée à l'exacerbation chez 21 patients.

Sur les 102 malades étudiés, la surinfection bronchique est retrouvée chez 28% des patients.

L'insuffisance cardiaque (8.82%), l'embolie pulmonaire (3%), la pneumonie (35%), le pneumothorax (3%) ne sont pas considérés comme des causes mais comme des diagnostics différentiels des exacerbations, dont elles peuvent compliquer l'évolution.

La prise en charge repose principalement sur une oxygénothérapie nasale qui est généralement suffisante, des nébulisations de bêta-2 mimétiques de courte durée d'action parfois associés à des anticholinergiques de courte durée d'action, une antibiothérapie systémique adaptée aux germes suspectés, une corticothérapie ne dépassant pas 40mg/j, une anticoagulation préventive systématique et enfin une kinésithérapie respiratoire.

L'évolution clinique est marquée par une amélioration dans 99 des cas soit 97.06% des cas, avec 2 cas de décès et un cas sortant contre avis médical.

IV. Discussion

L'évolution de la BPCO est marquée par la récurrence d'épisodes aigus, caractérisés par une exacerbation des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectoration). Ces exacerbations sont encore trop souvent considérées comme des événements mineurs par les médecins, voire par les malades eux-mêmes.

Quelle que soit leur gravité, ces exacerbations ont toutes un impact à long terme considérable chez les patients, en termes de qualité de vie, de déclin de la fonction respiratoire, de morbidité et de coûts de santé [1].

Les définitions des exacerbations utilisées dans les très nombreuses études, revues de littérature et recommandations sont hétérogènes, reflétant l'absence de définition unanimement admise d'une exacerbation de BPCO.

Une des premières définitions est celle d'Anthonisen, reposant sur la combinaison de 3 symptômes cardinaux ou majeurs (augmentation de la dyspnée, du volume de l'expectoration et de la purulence) dans une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie [2].

Le groupe international d'experts à l'origine des recommandations de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) définit l'exacerbation comme un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique [3].

Les facteurs déclenchants des exacerbations comprennent des facteurs infectieux et non infectieux. Cependant, jusqu'à 30% restent d'étiologie inconnue [4].

Les infections, virales ou bactériennes, semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EABPCO. La prévalence réelle dépend de la définition de l'étude individuelle. Une étude menée en Corée du Sud a estimé que jusqu'à 83 % des cas avaient une infection des voies respiratoires sur la base de symptômes infectieux compatibles et de résultats de la tomographie [5]. Une étude prospective australienne a estimé que 56% des exacerbations étaient dues à une infection respiratoire sur la base de résultats microbiologiques positifs, indépendamment des résultats radiologiques [6].

L'infection bactérienne est une cause majeure d'exacerbation de BPCO avec une prévalence allant de 26% à 81% [7].

Les infections virales sont un facteur de risque encore plus important d'exacerbations de la BPCO. Une étude cas-témoins a permis de mettre en évidence des agents pathogènes respiratoires viraux plus souvent chez des patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO que chez les patients témoins (56% versus 19%) [8].

Une analyse de 24 études sur les infections virales dans les exacerbations de la BPCO (de 2001 à 2015) a montré des taux de détection du virus dans les échantillons respiratoires de 22 à 64 % [9].

Dans notre étude, la surinfection bronchique est retrouvée chez 28% des patients ; La pneumonie (35%) étant considérée comme un diagnostic différentiel. Les 3 germes préférentiellement rencontrés dans notre contexte sont le pneumocoque, *Moraxella Catarrhalis* et *Haemophilus Influenzae* mais l'examen cytotabactériologique de l'expectoration (ECBE) n'est pas réalisé systématiquement.

L'effet de la pollution atmosphérique sur les exacerbations de la BPCO est encore l'objet de débats. Certaines études ont démontré que la pollution de l'air augmente considérablement le risque d'exacerbations [10,11].

Une revue systématique et une méta-analyse ont montré qu'une exposition à court terme aux principaux polluants atmosphériques pourrait augmenter considérablement le risque d'exacerbations de la BPCO [12].

Dans une étude prospective, les patients ont été suivis pendant 4 ans après la première hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO [13]. La mortalité la plus élevée a été observée dans le groupe présentant une limitation sévère du débit aérien. En outre, les patients de ce groupe ont eu des hospitalisations plus fréquentes.

Les données sur 2164 patients de la cohorte ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) a permis de déterminer cinq sous-groupes cliniques [14]. Le sous-groupe présentant le plus d'exacerbations de BPCO avait la deuxième mortalité la plus élevée en 3 ans. La mortalité n'était que légèrement plus élevée dans le sous-groupe avec de nombreuses comorbidités et des signes d'inflammation systémique.

Ces données rejoignent celles de notre série puisque la majorité de nos patients avaient un trouble ventilatoire obstructif marqué.

Les exacerbations antérieures de la BPCO ont un impact sur l'évolution à long terme de la maladie. Dans une étude de SUISSA et al. [15], le risque d'exacerbation sévère subséquente a été multiplié par trois après la deuxième exacerbation sévère et par 24 après la 10ème, par rapport à la première.

Dans l'essai POET-COPD, les exacerbateurs fréquents ont une mortalité multipliée par trois [16].

Le facteur pronostique le plus important était l'hospitalisation liée à l'exacerbation. En particulier, la réadmission dans les 30 jours suivant l'exacerbation de la BPCO était corrélée à un risque accru de mortalité [17].

Dans notre série, la majorité des patients avaient une histoire d'exacerbations ou d'hospitalisation pour exacerbation dans l'année précédente.

Au total, les facteurs de risque de survenue d'une exacerbation de BPCO révélés par notre étude sont les infections respiratoires, la sévérité de l'obstruction bronchique et la notion d'exacerbations antérieures.

L'objectif du traitement est de minimiser l'impact négatif de l'exacerbation actuelle. Cela peut être réalisé par un certain nombre d'interventions médicales :

β-agonistes et anticholinergiques

Malgré le manque de preuves de haute qualité, il existe un consensus sur le fait que les β2-agonistes inhalés à courte durée d'action et les anticholinergiques à courte durée d'action sont le traitement initial des exacerbations de la BPCO [18].

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques sont utilisés depuis longtemps comme traitement standard des exacerbations [19]. Ils permettent d'améliorer la fonction pulmonaire et l'oxygénation et de raccourcir la durée de l'hospitalisation et les échecs thérapeutiques.

L'essai clinique REDUCE a révélé un taux similaire de réexacerbations aussi bien dans le groupe ayant reçu 5 jours de corticostéroïdes systémiques que dans celui ayant reçu 14 jours de traitement [20].

Antibiotiques

Une revue systématique des guidelines sur la BPCO révèle que les critères de traitement par antibiotiques sont principalement une augmentation des symptômes respiratoires [21].

Il semble évident que les antibiotiques ne doivent être administrés qu'aux patients présentant une infection bactérienne confirmée. L'expectoration des crachats purulents est le paramètre clinique suggérant la présence d'une infection bactérienne pertinente. Pour différencier la colonisation chronique de l'infection aiguë, les taux de procalcitonine peuvent être évalués comme marqueur du traitement antibiotique [22,23]. La durée de l'antibiothérapie est généralement de 5 à 7 jours.

Support nutritionnel

Pendant la période d'hospitalisation, un support nutritionnel, de préférence par voie orale ou entérale, est nécessaire en cas de dénutrition. Cette dénutrition, fréquente chez les patients BPCO les plus sévères, doit être évaluée systématiquement et objectivement à l'admission par les mesures anthropométriques simples (poids et IMC, plis cutanés) et des paramètres biologiques (albuminémie).

Kinésithérapie

Les bénéfices de la kinésithérapie n'ont pas été démontrés dans le traitement de l'IRA des BPCO [24]. Cependant, chez certains patients ayant des sécrétions bronchiques abondantes, la kinésithérapie de drainage

bronchique peut être utile, à condition qu'elle soit réalisée par un personnel expérimenté et avec une surveillance rapprochée afin d'éviter d'aggraver une situation précaire ou conduire à l'épuisement du patient. Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action, de corticostéroïdes systémiques et d'antibiotiques ; la kinésithérapie respiratoire n'a été indiquée que chez 16 patients. 58,8 % de nos patients étaient dénutris, avec un IMC < 20 kg/m² et ont tous bénéficié d'un support nutritionnel.

En ce qui concerne le volet de prévention, l'objectif principal devrait être de prévenir la première exacerbation. Si cela ne peut être réalisé, des mesures appropriées pour prévenir une exacerbation ultérieure devraient être prises notamment :

Le sevrage tabagique : L'arrêt du tabagisme est essentiel pour prévenir la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de BPCO [25].

Traitement médical :

La bronchodilatation avec LABA et/ou LAMA est recommandée pour la plupart des patients atteints de BPCO [26].

Plusieurs études ont montré que les bronchodilatateurs à action prolongée réduisent le risque d'exacerbation de la BPCO. Les LAMA semblent être plus efficaces pour prévenir les exacerbations que les LABA [27].

Les corticostéroïdes inhalés : Bien qu'un traitement à long terme avec des corticostéroïdes oraux ne soit pas recommandé, le traitement à long terme par les corticostéroïdes inhalés (CSI) peut être envisagé chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations (groupes GOLD C et D) [28] ou un taux d'éosinophiles sanguins élevé [29]. Le traitement par CSI doit toujours être associé à des bronchodilatateurs à action prolongée.

Activité physique et réhabilitation respiratoire : Alors qu'une revue Cochrane a montré des preuves de niveau élevé en faveur de la réadaptation pulmonaire par rapport aux sujets contrôles visant à améliorer la qualité de vie et la capacité d'exercice, les résultats concernant la réduction des réadmissions à l'hôpital étaient hétérogènes et les preuves étaient d'une qualité modérée [30].

Vaccination : Les lignes directrices actuelles recommandent la vaccination contre la grippe et le pneumocoque chez les patients atteints de MPOC [28]. Deux revues systématiques ont montré une réduction des exacerbations chez les patients atteints de BPCO pour les deux vaccinations par rapport au contrôle [31,32].

Tous nos patients ont bénéficié d'une consultation d'aide au sevrage tabagique, d'un traitement de fond de BPCO selon la classification « GOLD : A, B, C, D » privilégiant l'usage des LAMA, de vaccinations antigrippale et antipneumococcique systématiques ainsi que d'une réhabilitation respiratoire puisque nous disposons à l'HYM d'un centre de réhabilitation qui est un centre de référence au niveau national.

V. Conclusion

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème de santé publique au niveau mondial et au Maroc.

La prévention des exacerbations est l'un des buts de traitement les plus importants. Pour atteindre cet objectif, les programmes d'éducation des patients et de sevrage tabagique ainsi que les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont nécessaires.

Il en est de même pour l'implication efficace de plusieurs intervenants : décideurs politiques, associations scientifiques, sociétés civiles, ...

Références

- [1]. Cuvelier A., Benhamou D., Lamia B., Muir J.-F. Exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-30, 2010. doi :10.1016/s1155-195x(10)48017-2
- [2]. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb ;106(2):196-204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196. PMID : 3492164.
- [3]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD; 2021 <http://www.goldcopd.org/>
- [4]. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2 : aetiology. *Thorax.* 2006 Mar ;61(3):250-8. doi: 10.1136/thx.2005.041822. PMID : 16517585 ; PMCID : PMC2080749.
- [5]. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lee J, Hwangbo Y, Yoo SS, Lee J, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2013 ;85(3):203-9. doi: 10.1159/000335904. Epub 2012 Feb 15. PMID : 22338649.
- [6]. Wark PA, Toozé M, Powell H, Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology.* 2013 Aug ;18(6) :996-1002. doi: 10.1111/resp.12099. PMID : 23600594 ; PMCID : PMC7169161.
- [7]. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, McLachlan JD, Hancox RJ. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology.* 2011 Jan ;16(1) :146-51. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01866.x. PMID: 20920140.
- [8]. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation : a case-control study. *Thorax.* 2003 Jan ;58(1):37-42. doi: 10.1136/thorax.58.1.37. PMID : 12511718 ; PMCID : PMC1746460.

- [9]. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Apr;10(2):158-74. doi: 10.1177/1753465815618113. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611907; PMCID: PMC5933560.
- [10]. Neuberger M, Moshhammer H, Rabczenko D. Acute and subacute effects of urban air pollution on cardiopulmonary emergencies and mortality: time series studies in Austrian cities. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(10):4728-4751. Published 2013 Oct 2. doi:10.3390/ijerph10104728
- [11]. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations : a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Dec 12 ;11 :3079-3091. doi: 10.2147/COPD.S122282. PMID : 28003742 ; PMCID : PMC5161337.
- [12]. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011 May;66(5):430-7. doi: 10.1136/thx.2010.154484. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21177668.
- [13]. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 Nov ;67(11) :957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518. Epub 2012 Jun 8. PMID : 22684094 ; PMCID : PMC3505864.
- [14]. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, Vogelmeier CF. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res*. 2013 Oct 29;14(1):116. doi: 10.1186/1465-9921-14-116. PMID: 24168767; PMCID: PMC3833311.
- [15]. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, et al. Readmission for Acute Exacerbation within 30 Days of Discharge Is Associated with a Subsequent Progressive Increase in Mortality Risk in COPD Patients : A Long-Term Observational Study. *PLoS One*. 2016 ;11(3) : e0150737. Published 2016 Mar 4. doi: 10.1371/journal.pone.0150737
- [16]. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932-46. doi: 10.1183/09031936.04.00014304. Erratum in: *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):242. PMID: 15219010.
- [17]. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1941-7. doi: 10.1056/NEJM199906243402502. PMID: 10379017.
- [18]. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoeckli R, Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2223-31. doi: 10.1001/jama.2013.5023. PMID: 23695200.
- [19]. Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015 Feb 19;25:15002. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.2. PMID: 25695630; PMCID: PMC4373494.
- [20]. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club*. 2007 May-Jun;146(3):57. PMID: 17474666.
- [21]. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007 Jan;131(1):9-19. doi: 10.1378/chest.06-1500. PMID: 17218551.
- [22]. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Chest Physicians. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3 ;134(7) :600-20. doi : 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00016. PMID : 11281745.
- [23]. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Tashkin DP; Lung Health Study Research Group. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb ;161(2 Pt 1):381-90. doi: 10.1164/ajrcm.161.2.9901044. PMID : 10673175.
- [24]. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD : a narrative review. *Respir Res* 2016 ; 17 : 112.
- [25]. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa1008378. PMID: 21428765.
- [26]. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2017 Mar 6 ;49(3):1700214. doi: 10.1183/13993003.00214-2017. Erratum in: *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6): PMID: 28182564.
- [27]. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):435-42. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X. Epub 2015 Apr 12. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):e19. PMID: 25878028.
- [28]. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monninkhof EM, van der Palen J, Frith PA, Effing T. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 19;2014(3):CD002990. doi: 10.1002/14651858.CD002990.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 10;1:CD002990. PMID: 24665053; PMCID: PMC7004246.
- [29]. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002733. doi: 10.1002/14651858.CD002733.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 26;6:CD002733. PMID: 16437444.
- [30]. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24 ;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4. PMID: 28116747; PMCID: PMC6422320.