

## LA BPCO À L'ÈRE DU GOLD 2021

BOUROUBI O<sup>(1,2)</sup>, MEHDIOUI H<sup>(1,2)</sup>.

1) Service de Physiologie Clinique et des Explorations Fonctionnelles, CHU Constantine.

2) Laboratoire des Maladies Métaboliques, Faculté de Médecine, Université Salah Boubnider Constantine 3.

E-mail : Bouroubi O : o\_bouroubi@yahoo.fr

## RÉSUMÉ :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), est une maladie respiratoire hétérogène, évolutive et incurable, mais qui peut être prévenue. Elle compte parmi les affections des plus fréquentes dans le monde. La BPCO est souvent associée à des manifestations systémiques et comorbidités. Son diagnostic est basé sur la spirométrie. Les connaissances sur cette pathologie ne cessent de progresser et révolutionner son parcours. Les lignes directrices sont régulièrement actualisées pour optimiser la prise en charge de ces BPCO. L'objectif de notre mise au point est de rapporter les dernières actualités cliniques, épidémiologiques, biologiques liées à la BPCO par le GOLD 21 et également rappeler les principaux consensus retenus pour la BPCO. En effet, des mises à jours des lignes directrices du GOLD, portant sur la définition, la pathogénie, le rôle des corticoïdes inhalés (CSI) et l'utilisation de la vitamine D sont venues adapter la prise en charge de ces patients à l'ère du COVID-19. Celles-ci recommandent une prise en charge similaire à celle des BPCO stables pour la forme simple et une prise en charge identique à celle des autres patients pour la forme sévère et/ou nécessitant une hospitalisation, notamment pour la dexaméthasone et l'anticoagulation. Par ailleurs, il a été maintenu que le diagnostic précoce et l'éviction des facteurs de risque, principalement l'arrêt du tabac, sont la pierre angulaire de cette prise en charge. Toutefois et malgré ces avancées, d'autres études probantes restent nécessaires afin d'améliorer les moyens de diagnostic et la prise en charge thérapeutiques.

Mots clés : BPCO, GOLD2021, Définition, Prise en charge.

## ABSTRACT : COPD IN ERA OF GOLD 2021.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous, progressive, incurable respiratory disease, but can be prevented. It is one of the most common ailments in the world. COPD is often associated with systemic manifestations and co-morbidities. The diagnosis is based on spirometry. Knowledge of this complex multi-component continues to progress and revolutionize the course of this pathology, which is not yet well understood. Indeed, the consensus and guidelines are regularly updated to optimize patient care. These guidelines are based on the advances and explicit data of various studies and research. The aim of our update is to report the latest clinical, epidemiological, biological new data, new guidelines and to recall the consensus. In this context, we note that GOLD2021 have made several changes to the management of COPD. These changes affect both the definition, the physio-pathogenesis, the role of inhaled corticosteroids (ICS) and the use of vitamin D. It remains that the early diagnosis and the avoidance of risk factors, mainly smoking cessation, are the mainstay of the medical care. Other guidelines have affected the COPD-COVID-19 combination where the management of the simple form is similar to that of stable COPD. In severe form and/or requiring hospitalization, pharmaco-therapeutic management does not differ from that of other patients, in particular for therapeutic use of dexamethasone and anticoagulation. Further studies are required to improve diagnostic procedures and in terms of therapeutic perspectives.

Key words: COPD, GOLD2021, Definition, Medical care.

## INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire hétérogène qui compte parmi les affections les plus fréquentes dans le monde. Elle constitue un problème majeur de santé publique « c'est un fléau mondial » [1-5]. Ce fardeau incurable demeure un important défi pour les acteurs de la santé au 21<sup>ème</sup> siècle. La BPCO souvent dite « maladie du fumeur » est une affection pulmonaire pouvant compromettre le pronostic vital, c'est plus qu'une « toux du fumeur ». En effet, c'est une des causes majeures de mortalité dont le taux ne cesse d'augmenter [2-6]. On estime qu'elle est en passe de devenir la troisième cause de mortalité dans le monde vers l'année 2030 [5-9].

La BPCO a longtemps été considérée comme une maladie respiratoire isolée. En réalité, cette pathologie est souvent associée à de nombreuses manifestations systémiques et comorbidités, que leur survenue soit favorisée par la BPCO ou qu'elles soient indépendantes de celle-ci [10], faisant de la BPCO une véritable maladie générale à point de départ respiratoire [11-12]. Les connaissances sur cette pathologie ne cessent de progresser et révolutionner son histoire naturelle.

En effet, les dernières lignes directrices de la « Global Initiative for Obstructive Lung Disease », GOLD2020 et GOLD2021 en se basant sur les dernières avancées scientifiques dans ce domaine, ont effectué des ajouts, touchant la définition, la pathogénie, la prise en charge de la BPCO et les adaptations nécessaires, dictées par la pandémie actuelle de la maladie à coronavirus (COVID-19).

Ainsi, et à l'ère de cette pandémie de la maladie à coronavirus, une relecture actualisée de cette pathologie s'avère primordiale. L'objectif de notre article est une mise au point sur les actualités cliniques, épidémiologiques et biologiques, notamment les dernières lignes directrices GOLD 2021 [4,6] ; et également rappeler les principaux consensus retenus pour la BPCO.

## PARCOURS DE LA BPCO

L'évolution des connaissances sur la BPCO et de ses composants - Emphysème et bronchite chronique - s'étale sur plus de 300 ans. En 1679 Bonet a décrit pour la première fois l'emphysème en tant que « poumons volumineux ». En 1821 René Laennec utilisa le terme « emphysème », qu'il a si bien décrit dans son Traité des maladies de la poitrine. En 1814 Badham a employé le mot « catarrhe » pour décrire pour la première fois la « bronchite chronique » [in13].

Deux réunions marquèrent l'histoire de la BPCO : le symposium CIBA en 1959 (Ciba Guest Symposium 1959) et le Comité American Thoracic Society en 1962 (sur les normes de diagnostic) [in13]. Ils étaient les premiers à décrire les premières définitions de la BPCO.

Plusieurs appellations ont été proposées pour désigner cette pathologie avant l'acronyme BPCO; notamment, obstruction chronique, maladie pulmonaire chronique non spécifique, syndrome pulmonaire obstructif... William Briscoe est considéré comme étant le premier à utiliser le terme de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) à la 9<sup>ème</sup> Conférence de l'Emphysème à Aspen en 1965 [13].

La BPCO n'a été reconnue comme entité à part qu'à partir des années 90. Les premières recommandations sur la prise en charge de la BPCO ont vu le jour en 1996, par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) [13]. En 2001, le groupe GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) a émis les premières recommandations internationales [13]. Depuis 2003, les recommandations sont mises à jour sur un rythme annuel.

## DÉFINITION ET COMPOSANTS ACTUELS DE LA BPCO

La définition de la BPCO a mis longtemps à se dessiner et continue à susciter des actualisations par les sociétés savantes. Ainsi, depuis 1985 à ce jour, ces définitions ont été révisées à plusieurs reprises (GOLD 2002, l'ATS-ERS 2004, GOLD 2006, GOLD 2011, l'ATS-GOLD 2015, GOLD 2017, GOLD 2020), en se basant sur la progression des connaissances issues des études et recherches [1-6]. Cette définition clinique repose essentiellement sur des critères fonctionnels.

La définition de la BPCO du GOLD 2020 : « Maladie fréquente, accessible à la prévention et au traitement, caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et un trouble ventilatoire obstructif dû à des anomalies bronchiques et /ou alvéolaires causées par une exposition significative à des particules ou gaz nocifs influencé par des facteurs liés à l'hôte » [6]. La définition GOLD 2020 a connu des ajouts par rapport à la définition précédente (GOLD 2017) en reconnaissant les facteurs liés à l'hôte (développement pulmonaire anormal, comorbidités, emphysème pulmonaire sans limitation des débits), fortement influençant la pathogénie de la BPCO.

Actuellement, le terme BPCO inclut la bronchite chronique quand elle s'associe à un Trouble Ventilatoire Obstructif (TVO) et l'emphysème centro-lobulaire et/ou pan-lobulaire avec ou sans Trouble Ventilatoire Obstructif (TVO) [3,6].

Pour la bronchite chronique, sa définition est purement clinique [12,14]. C'est une hypersécrétion bronchique se manifestant par une toux productive quotidienne ou quasi-quotidienne durant au moins 3 mois par an au cours d'au moins 2 années consécutives sans autres causes identifiées. La bronchite chronique concerne environ la moitié des fumeurs et peut être simple (sans obstruction bronchique) ou obstructive (accompagnée d'un TVO). Seule la forme associée à un TVO est incluse dans la BPCO.

La définition de l'emphysème est anatomopathologique. C'est un élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux [15]. Il peut être centro ou pan-lobulaire. L'emphysème centro-lobulaire est présent à des degrés divers dans toute BPCO. Il se caractérise par une inflammation induite par des agents aéroportés nocifs qui entraînent la dilatation et la destruction des bronchioles situées au centre du lobule. Ce type d'emphysème prédomine dans les sommets pulmonaires. L'emphysème panacinaire ou panlobulaire est une maladie autonome liée au déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine [15,16]. Il correspond à une dilatation et une destruction plus distale des espaces aériens.

## FACTEURS INFLUENÇANT LE DÉVELOPPEMENT ET LA PROGRESSION DE LA BPCO

La BPCO est d'origine multifactorielle [1-3]. Elle est le résultat d'une interaction complexe liée à l'exposition à des facteurs de risque combinée à des facteurs de prédispositions liés à l'homme. Une relation certaine de cause à effet n'est établie que pour un nombre limité de ces facteurs de risque [17-19]. Ces facteurs de risque ont un important impact sur la BPCO et ses comorbidités. Bien que les mécanismes soient encore à définir, il semble qu'ils agissent par le maintien et l'accélération du processus inflammatoire chronique présent dans la BPCO [17-19]. Les mises à jours GOLD21 soulignent que les facteurs de risque sont dominés par la principale cause des BPCO et de certaines maladies cardiovasculaires qu'est le tabac, avec un lien statistique de nature causale clairement démontré entre le tabagisme et les BPCO [20]. Un déclin accru du VEMS1 et une mortalité plus importante chez les fumeurs que les non-fumeurs sont prouvés [10]. Cette dégradation de la fonction respiratoire des fumeurs est en moyenne de 66.1ml/an chez les hommes et

54.2ml/an chez les femmes. Elle n'est que de 30.2ml/an chez les hommes et 21.5ml/an chez les femmes ayant précocement arrêté de fumer [10]. Chez les sujets atteints de BPCO fumeurs actifs, la diminution du VEMS par an est presque le double de ceux qui ont arrêté la cigarette [10]. Ceci est identique pour les différents types de tabac (tabagisme passif, pipe, cigare, narguilé, marijuana...)

Les autres facteurs de risques retenus par GOLD21, tirés de la synthèse actualisée des différentes études sont :

### 1. Les polluants professionnels

Ces facteurs peuvent soit promouvoir les effets délétères du tabac, soit agir d'une façon similaire au tabac. En général, la BPCO peut être consécutive à une exposition aux aérocontaminants, qu'ils soient d'origine minérale, chimique, gazeuse, organique ou assez souvent mixte [21]. La mise en évidence d'une relation trouble ventilatoire obstructif-expositions professionnelles est bien confirmée [21].

### 2. Pollution domestique

Chaque année, 4,3 millions de personnes meurent prématurément de maladies imputables à la pollution de l'air à l'intérieur des habitations (OMS). Ceci résulte d'une utilisation de combustibles solides, généralement pour cuisiner, dont 22% de BPCO, 12% de pneumonie et 6% de cancer du poumon [22].  
-Pollution urbaine ou atmosphérique: il existe une corrélation très élevée entre des niveaux de pollution acido-particulaire et photo-oxydante (gaz, poussières fines et fumée noire : ozone, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ...) et l'augmentation de morbidité et/ou mortalité chez des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques évoluées [21-23].

### 3. Facteur génétique

Le GOLD 2020 confirme qu'en plus du déficit héréditaire en alpha-1antitrypsine [14], les gènes codant pour la métalloprotéase matricielle 12 (MMP-12) et la glutathion s-transférase sont liés à une diminution de la fonction pulmonaire ou au risque de développer une BPCO [3].

### 4. Age et genre

L'âge élevé et le sexe féminin augmentent le risque de BPCO. Une prédominance masculine historique de la BPCO est décrite, car le tabagisme est longtemps resté plus important chez les hommes que les femmes. Actuellement, il y a un accroissement de l'atteinte des femmes [5].

### 5. Trouble de la croissance et du développement des poumons

Tout facteur qui affecte la croissance des poumons pendant la grossesse ou l'enfance (faible poids à la naissance, infections respiratoires...) semblent augmenter le risque à développer une BPCO [3].

### 6. Asthme et hyperréactivité bronchique (HRB)

L'HRB spécifique et non spécifique peuvent coexister avec une BPCO et éventuellement en être à l'origine. On note une détérioration plus rapide de la fonction respiratoire lors d'antécédents de HRB. L'HRB est plus fréquente chez les femmes [3].

### 7. Statut socio-économique

Il existe une relation inverse entre le risque de développer une BPCO et le statut socioéconomique sans que l'on sache si cela reflète une exposition à certains facteurs de risques, tels une exposition accrue à une pollution extérieure et/ou domestique, la promiscuité, une nutrition inadéquate ou encore d'autres facteurs... [3].

### 8. Les infections respiratoires à *Pseudomonas*

Elles sont actuellement considérées comme un facteur de risque pour la BPCO. En effet, les études révèlent l'existence d'un risque accru d'hospitalisation pour exacerbation et mortalité toutes causes confondues lors d'infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) [3].

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET ÉVALUATION DE LA BPCO

Les dernières recommandations GOLD2021 (novembre 2021 et finalisée en janvier 2022) ont maintenu la démarche diagnostique instaurée par le GOLD2020.

Il reste que les principaux signes cliniques de la BPCO sont surtout la toux chronique (> 2-3 mois) intermittente ou quotidienne, l'expectoration chronique quel que soit son type, la dyspnée persistante, progressive, d'intensité variable, généralement décrite comme un effort respiratoire anormal, un manque d'air ou oppression thoracique [1,4,6]. Cette dyspnée apparaît ou s'aggrave à l'exercice et au cours des exacerbations.

Le diagnostic de BPCO est évoqué également devant la notion d'infections récurrentes des voies respiratoires inférieures, l'existence de facteurs de risque, de facteurs affectant la croissance des poumons et l'histoire de BPCO familiale [4,6].

La spirométrie reste indispensable au diagnostic. En effet, la réalisation de la courbe débit/volume est l'examen clé pour le diagnostic et le suivi de la BPCO. Elle est reproductible et fiable [10]. La présence d'un TVO non réversible ou non complètement réversible est un signe évocateur de la BPCO en présence de facteurs de risque. Les résultats de la spirométrie permettent également de classer la sévérité de l'obstruction. Outre la mesure des volumes statiques et de la courbe débit/volume ; les tests de réversibilité et la mesure de la CRF, de la CPT et du VR sont effectués pour mieux établir le profil ventilatoire. Leur évaluation est réalisée par pléthysmographie ou par mesure de la CPT par dilution d'hélium [10].

La radiographie du thorax ne permet pas de poser le diagnostic, mais permet cependant d'éliminer et/ou de mettre en évidence d'autres pathologies (fibrose, bronchectasie, pleurésie, cardiomégalie, cyphoscoliose...) Cependant, elle reste un noyau d'orientation par la mise en évidence de signes de distension, d'hyperclarté...

La tomographie densitométrique du thorax est envisagée lors de suspicion de certaines pathologies tels un emphysème, un cancer, une fibrose et lors d'indication chirurgicale (réduction de volume, cancer...) La mesure de la capacité de transfert du CO (emphysème), les épreuves d'exercice (EFX, TM6), l'oxymétrie nocturne et gazométrie (si SaO<sub>2</sub> < 92%) sont envisagées en fonction de l'évolution et la sévérité de la BPCO [4,6].

L'utilité des biomarqueurs dans la BPCO reste subjective [4]. Les directives GOLD2020, préconisent l'utilisation de la Protéine C Réactive (CRP) et la procalcitonine pour restreindre l'utilisation des antibiotiques pendant les exacerbations [2-4]. La couleur des crachats reste un élément très sensible et spécifique pour témoigner de la forte charge bactérienne pendant de tels épisodes. Les études montrent que l'utilisation de la CRP, du fibrinogène, du surfactant protéine D (SPD) et du Clara cell-secretory protein-16 (CC-16) comme biomarqueurs de la BPCO ne permet pas de prédire la baisse du VEMS1, l'hospitalisation, ou l'exacerbation [2, 24-27].

Au terme de ces différentes investigations, le diagnostic positif et le diagnostic différentiel sont généralement posés. Les patients seront évalués et les scores composites calculés. Les patients seront identifiés selon leur phénotype et classés en groupes ABCD, grades I-V (figure 1). A la fin de leur classifica-

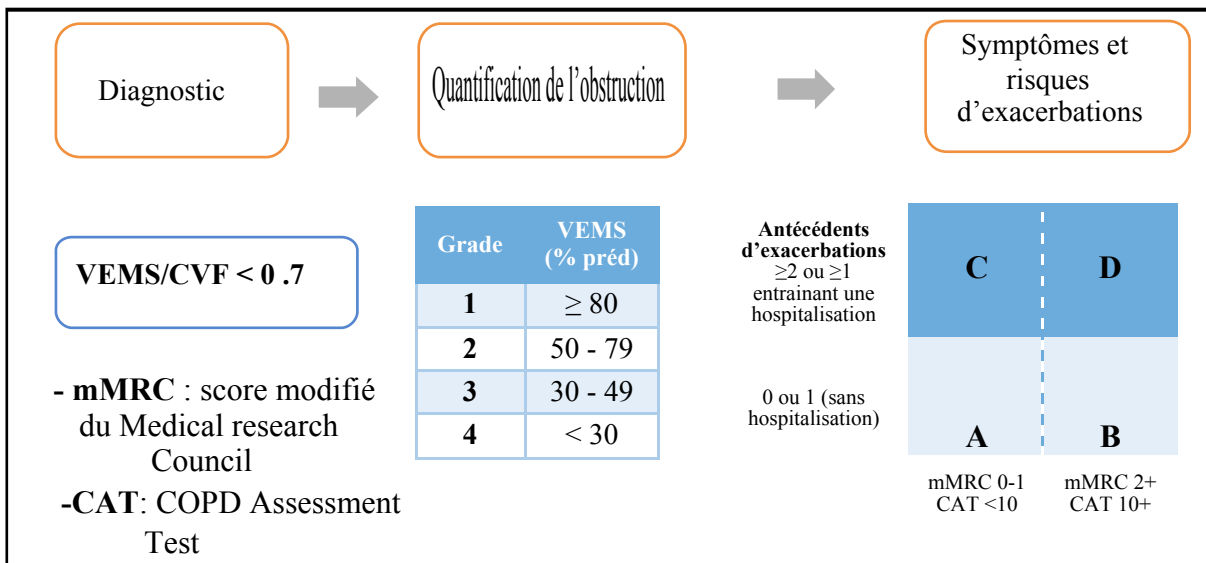


Figure 1. Classification de la BPCO selon le GOLD2017. (Un patient très peu symptomatique et non exacerbateur avec un VEMS normal est classé BPCO stade A1. Un patient peu symptomatique, mais exacerbateur avec un VEMS<50% est classé BPCO stade C3).

tion, les patients sont introduits dans les différentes classes de la prise en charge thérapeutique [3]. Le principal diagnostic différentiel est l'asthme. Néanmoins, il est parfois difficile de distinguer la BPCO chez certains patients asthmatiques. Les autres diagnostics différentiels (l'insuffisance cardiaque congestive, la bronchectasie, la tuberculose pulmonaire, la bronchiolite oblitérante) sont généralement plus facile à éliminer [4].

**BPCO ET MULTI MORBIDITÉ**

Un accent a également été mis par GOLD21 sur l'évaluation et la prise en charge de la maladie systémique et les comorbidités de la BPCO. En effet, la BPCO fait partie généralement d'un ensemble de pathologies qui débutent presque ensemble « une multimorbidité » [17-19], secondaire à une pathogénie et à des facteurs de risques communs. L'état inflammatoire chronique dans la BPCO accélère l'histoire naturelle de certaines comorbidités. Charlson et al. rapportent que les principales maladies chroniques (asthme, BPCO, diabète, coronaropathie, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque gauche, cancer, dépression et troubles cognitifs) ne surviennent de façon isolée que chez 20 à 40 % des patients [28]. La BPCO est associée à une ou plusieurs autres pathologies chroniques ou comorbidités dans environ 65 % des cas [16-18]. Ces comorbidités sont à rechercher systématiquement devant toute BPCO.

**TRAITEMENTS SELON LES DIRECTIVES GOLD21**

Les objectifs généraux de la prise en charge thérapeutique de la BPCO sont de soulager les symptômes et réduire le risque d'exacerbations [25]. Les nouvelles lignes directrices GOLD 2021 gardent le même algorithme du GOLD2020. En effet, les recommandations du GOLD2020 soulignent l'importance du phénotype des patients BPCO pour instaurer le traitement [3]. Cet algorithme recommande l'utilisation d'un traitement initial en fonction de la classification ABCD, grades I-IV et d'un traitement de suivi. Le traitement initial indiqué préconise pour le Groupe A : Bronchodilatateurs de courte durée ; Groupe B : Bronchodilatateurs à action longue tel les β2 agoniste de longue durée (LABA : Long-Acting β2-Agonist) ou les anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA:Long Acting MuscarinicAnta-

gonist) ; Groupe C : LAMA ; Groupe D : LAMA ou LAMA+ LABA\*ou CSI (corticostéroïdes inhalés) + LABA\*\* (\* importance des symptômes [CAT > 20], \*\* si éosinophile sanguins ≥ 300 cellules/μL).

Le traitement de suivi est axé sur la gestion de la dyspnée et/ou de l'exacerbation. La persistante de la dyspnée nécessite l'ajout de bronchodilatateurs et les exacerbations récidivantes, l'ajout de corticostéroïdes inhalés(CSI) (identique au GOLD 2019, mais l'utilisation des corticostéroïdes inhalés est plus explicite). Les antécédents d'au moins 2 exacerbations modérées ou hospitalisation (s) attribuable (s) à l'exacerbation, un taux d'éosinophiles sanguin > 300 cellules/μL ou un asthme concomitant sont des facteurs qui requièrent l'utilisation de CSI. Les facteurs défavorables à l'utilisation des CSI sont les pneumonies récidivantes, une histoire d'infection microbactérienne, un taux d'éosinophiles sanguins <100 cellules/μL [3]. La classification des exacerbations et le protocole de gestion des épisodes d'exacerbation aiguë restent inchangés. Il a été également recommandé que tous les patients hospitalisés pour exacerbations doivent être évalués pour le déficit en vitamine D (<10ng/ml ou <25Nm/ml) ; qui nécessitent une supplémentation. L'utilisation de la cigarette électronique a été proscrite vue les effets secondaires engendrés [3]. Un accent a aussi été mis sur l'évaluation et la prise en charge de la maladie systémique et les comorbidités. Le traitement de suivi non pharmacologique n'a connu qu'un changement mineur quant à la prescription de la réhabilitation respiratoire dans les groupes ABCD [3] et que cette réhabilitation doit être indiquée à domicile ou une télé réhabilitation. Pour l'association BPCO-Covid-19, bien que les données soit fragmentaires, les bronchodilatateurs à longue durée d'action et les macrolides sont indiqués, et la prise en charge reste similaire à celle de la BPCO stable [6,26]. Les stéroïdes systémiques et les antibiotiques sont indiqués dans les exacerbations de BPCO avec COVID19 selon les indications habituelles [6,26]. Les patients atteints de BPCO qui ont développé une COVID-19 modérée à sévère, nécessitant une hospitalisation, sont pris avec les mêmes approches pharmaco-thérapeutiques que les autres patients, y compris pour la dexaméthasone et l'anticoagulation [6]. GOLD2021 recommande en plus une vaccination DTCoq Polio, qui devrait être offerte aux patients atteints de BPCO et qui n'ont pas été vaccinés à l'adolescence.

## CONCLUSION

L'importance de la BPCO est amplifiée par le fardeau mondial croissant engendré par l'augmentation de sa prévalence, sa morbidité et sa mortalité. Cette affection demeure un défi par sa diversité phénotypique. L'hétérogénéité et la progressivité de la BPCO sollicitent toujours une intention particulière des sociétés savantes.

En effet, la dernière mise à jour du GOLD (GOLD2021) a souligné la non prédisposition des BPCO au COVID-19 et l'importance de l'indication des vaccinations autres que COVID pour les patients BPCO notamment la vaccination DT coq Polio.

On note, cependant, qu'aucun changement significatif n'a été apporté par le GOLD2021 à la prise en charge pharmacologique de la BPCO, avec maintien des directives du GOLD2020.

Le GOLD2020 avait apporté auparavant des changements majeurs et mineurs aux prérequis sur la BPCO. Ces modifications avaient particulièrement touché la définition, les facteurs de risque, le rôle des corticoïdes inhalés (CSI) et de la vitamine D. Il est toujours maintenu que le diagnostic précoce et l'éviction des facteurs de risque, principalement l'arrêt du tabac, restent la pierre angulaire de la prise en charge.

Le parcours de la BPCO est encore loin d'être achevé. Malgré les ajouts du GOLD2021, le GOLD2020 reste la charte actuelle pour la prise en charge de la BPCO.

**DATE D'ENVOI : 24/01/2022.**

**DATE D'ACCEPTATION : 07/02/2022.**

**DATE DE PUBLICATION : 28/06/2022.**

## RÉFÉRENCES

- 1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014 Available at: <http://www.goldcopd.org>.2014.
- 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: [http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD\\_WR\\_06](http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06).
- 3. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention.** A guide for health care professionals' 2021 report. Available at: <http://www.goldcopd.org/Gold-2022>.
- 4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2017). Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017>.
- 5. World Health Report.** World Health Organization. Geneva Switzerland 2009. World Health Organization (WHO) [www.who.int/gho/fr](http://www.who.int/gho/fr).
- 6. HalpinDMG, Criner GJ, Papi A, Singh D.** The 2020 GOLD Science Committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 1; 203(1):24-36.
- 7. CJ, Lopez AD.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
- 8. Menezes AM, Perez-Padilla R.** Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
- 9. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB.** Global burden of COPD. *Respirology* 2016 Jan; 21(1):14-23.
- 10. Weitzenblum E, Canuet M, Kessler R, Chaouat A.** Pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease. *Presse Med* 2009 Mar; 38 (3) : 421-31.
- 11. Préfaut C.** Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive – BPCO. *Func Vent Pulm.* 2013; 4(13).
- 12. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF.** Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017 Aug 10; 50(2): 1602470.
- 13. Thomas L Petty.** The history of COPD. *Int J of COPD.* 2006 Mar; 1 (1): 3-14.
- 14. Rupperecht H, Marx A, Gaab K.** Diagnostic error: Chronic bronchitis. *Fortschr Med.* 2021 Apr; 163(7): 54-56.
- 15. Vignaud H, Cullin C, Bouchecareilh M.** Alpha-1 antitrypsine: Un modèle d'altération de l'homéostasie protéique ou protéostasie. *Rev Mal Respir.* 2015 December; 32 (10): 1059-71.
- 16. Pahal P, Avula A, Sharma S.** Emphysema. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29489292.
- 17. Anant RC Patel, John R Hurst.** Expert Review of Medicine Respiratory Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Respir Med.* 2011 Oct; 5(5): 647-62.
- 18. Rennard SI.** Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Mar; 12(3): 303-12.
- 19. Vanfleteren Le.** Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1; 187(7): 728-35.
- 20. Anthonisen NR, Skeans MA.** The effects of a smoking cessation intervention on 14.5 years mortality : a randomized clinical trial. *Lung Health Study Research Group. Ann Intern Med.* 2005;142: 233-239.
- 21. Hnizdo E., Sullivan P.A, Bang K.M., Wagner G.** Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002 ; 156 : 738-74.
- 22. Ezzati M.** Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet.* 2005; 366: 104-106.
- 23. Goings SA, KulleTJ.** Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to influenza a virus infection in healthy adults. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139:1075-81.
- 24. Jørgen Vestbo, Suzanne S.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013 Feb 15; 187(4):347-65.
- 25. Matera MG, Cazzola M, Page C.** Prospects for COPD treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2021 Feb; 56:74-84.
- 26. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid.** COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm.* 2021 Jan; 17(1):1934-1937.
- 27. Chukowry PS, Spittle DA, Turner AM.** Small Airways Disease, Biomarkers and COPD: Where are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021 Feb 18; 16: 351-365.
- 28. Charlson M, Charlson RE, Briggs W.** Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: 464-9.