

Symptômes et histoire naturelle de la broncho-pneumopathie chronique obstructive en milieu hospitalier

Besma Ourari-Dhahri, Haifa Zaibi, Jihen Ben Amar, Leila EL Gharbi, Mohammed A Baccar, Salwa Azzabi, Hichem Aouina, Hind Bouacha

*Service de Pneumologie, Centre Hospitalo-Universitaire Charles Nicolle
Faculté de médecine de Tunis*

*B. Ourari-Dhahri, H. Zaibi, J. Ben Amar, L. EL Gharbi, M. A Baccar,
S. Azzabi, H. Aouina, H. Bouacha*

*B. Ourari-Dhahri, H. Zaibi, J. Ben Amar, L. EL Gharbi, M. A Baccar,
S. Azzabi, H. Aouina, H. Bouacha*

Symptômes et histoire naturelle de la broncho-pneumopathie chronique obstructive en milieu hospitalier

Symptoms and natural history of hospital chronic obstructive pulmonary disease

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°01) : 12-17

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°01) : 12-17

R É S U M É

Prérequis : Depuis quelques années, les données décrivant la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) se sont multipliées et de nouveaux concepts en ont émergé.

But : Etudier les caractéristiques cliniques et évolutives d'une population tunisienne de patients atteints de BPCO en milieu hospitalier.

Méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 10 ans, ayant inclus 150 patients atteints de BPCO hospitalisés au service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Résultats : Les données de 150 patients hospitalisés dans notre service ont été analysées. Il s'agissait de 126 hommes et 24 femmes avec un âge moyen de 67 ans. Le tabac était le facteur de risque prédominant. Quatre vingt deux (55%) patients étaient classés stade IV de GOLD au moment du diagnostic. Le nombre d'exacerbation variait de 1 à 7 avec une moyenne plus élevée chez les patients classés stade IV ($p=0,007$).

Conclusion : La BPCO reste une pathologie de l'homme tabagique. La fréquence des exacerbations et des comorbidités augmente en fonction de sa sévérité.

S U M M A R Y

Background: Since few years, the data describing the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have changed and new concepts have emerged.

Aim: To study the clinical characteristics and outcome of patients with COPD in a Tunisian population.

Methods : It is a retrospective study including 150 patients with COPD admitted at the pulmonary department of Charles Nicolle Hospital in Tunis, during a period of ten years.

Results : Data from 150 patients hospitalized at the pulmonary department of Charles Nicolle Hospital in Tunis, were analyzed. They were 126 men and 24 women with a mean age of 67 years. Tobacco was the predominant risk factor. Eighty-two (55%) patients were classified GOLD stage IV at diagnosis. The number of exacerbation varied from 1 to 7 with an average higher in patients classified as stage IV ($p = 0.007$).

Conclusion : The COPD is pathology of smoking men. Comorbidities and exacerbations prevalence increase according the disease severity. In fact, better knowledge of exacerbations etiologies allows considering better measurement of prevention.

Mots-clés

BPCO, exacerbations

Key-words

COPD, exacerbations

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), définie comme une maladie chronique et lentement progressive, est actuellement considérée comme une maladie générale à point de départ respiratoire. Les exacerbations constituent un événement important dans l'histoire naturelle de la BPCO par leur retentissement en termes de morbi-mortalité et qualité de vie des patients.

Dans les pays à revenu intermédiaire, tels que les pays du Maghreb, les maladies respiratoires chroniques y compris la BPCO, posent un problème de santé publique montants [1]. Toutefois, la prévalence des BPCO est vraisemblablement sous-estimée, ce qui est surtout expliqué par le retard diagnostique qui est généralement secondaire à la méconnaissance de la maladie, à la consultation souvent tardive et aux moyens humains et techniques habituellement limités dans ces pays.

Bien que les BPCO soient associées à la pauvreté [2, 3], elles sont moins fréquentes dans les pays en développement en raison de la jeunesse de leurs populations et d'une consommation de tabac moins forte que dans les pays industrialisés. En Afrique, par exemple, la prévalence des BPCO chez les malades hospitalisés dans des services spécialisés allait de 2,7% en Guinée à 14% au Maroc [4].

Dans ce travail, on se propose d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives d'une population tunisienne de patients atteints de BPCO hospitalisés dans le service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis sur une période de dix ans.

PATIENTS ET METHODES

C'est une étude rétrospective monocentrique réalisée sur une période de 10 ans. Durant la période d'étude, 3822 patients ont été admis au service. Parmi eux, 194 (5%) ont été hospitalisés pour exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive. 150 d'entre eux ont été retenus et 44 exclus de l'étude.

Nous avons inclus les patients répondant aux critères suivants, indépendamment de leur mode d'admission dans le service (urgence, consultation, admission directe, réanimation, autre service) :

- Les critères de BPCO :

Le diagnostic et le type de BPCO ont été retenus sur des données anamnestiques (antécédents broncho-pulmonaire, tabagisme ou autres facteurs de risque), cliniques (symptomatologie chronique, toux, expectoration et ou dyspnée), spirométriques (si disponible), radiologiques et gazométriques.

- Les critères d'exacerbation :

Le diagnostic d'exacerbation a été retenu sur la variation aiguë de l'état clinique et l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, depuis au moins trois jours.

Nous n'avons pas inclus 44 cas répartis comme suit:

- 26 patients hospitalisés pour bronchite chronique simple retenus sur l'histoire de la maladie et la spirométrie.
- 5 patients présentant une pathologie inflammatoire pulmonaire associée.
- 13 patients ayant des dossiers incomplets.

Nous avons consulté les dossiers des malades inclus et nous avons recueilli de manière rétrospective les éléments épidémiologiques, cliniques et para cliniques.

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel de statistique SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Science). Les résultats des variables continues sont exprimés par la moyenne \pm écart-type. Les liens potentiels entre les caractéristiques de la maladie (stade de GOLD, nombre et durée d'hospitalisation) et les paramètres biologiques ont été évalués. Pour ce faire, le test en t de student a été utilisé pour étudier la signification d'une différence entre 2 moyennes après réalisation d'un test de Levene afin de rechercher une différence significative des variances. Les résultats retenus comme significatifs ont un p inférieur ou égal à 5%. Les liaisons entre 2 variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation de Pearson.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales des patients (tableau 1):

L'âge des patients variait de 43 à 90 ans avec un âge moyen de 67 ans et un pic de fréquence entre 50 et 75 ans. La majorité de nos patients 126 (84%) étaient de sexe masculin.

Les caractères épidémiologiques de la population ont été résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractères épidémiologiques de la population

	Nombre de patients	%
Age :		
Extrêmes : 43 à 90 ans		
Moyenne : 67 ans		
Intervalles : < 50 ans	15	10
50 à 75 ans	110	73
> 75 ans	25	15
Sexe :		
Masculin	126	84
Féminin	24	16
Facteurs de risque		
Tabac : consommation moyenne : 56 PA	145	96,6
Neffa : durée moyenne d'exposition : 26 ans	17	12
Exposition quotidienne à la fumée du bois	5	3
Exposition professionnelle	0	0
Déficit en α 1 antitrypsine	0	0

Caractéristiques médicales des patients (tableau 2):

Au cours de la première hospitalisation, 75 patients (50%) étaient connus atteints d'une broncho pneumopathie chronique obstructive. 21 patients ignoraient la durée d'évolution de leur maladie et 54 patients (36%) avaient un suivi régulier avec une durée moyenne d'évolution de 6 années (extrêmes de 3 mois à 20 ans). Cinquante trois patients (35,3%) avaient une spirométrie, celle-ci a été déjà réalisée avant la première hospitalisation chez 13 patients (8,6%).

Le VEMS variait entre 22 et 86%; l'indice de Tiffeneau variait, quant à lui, entre 40% et 69%. Cent vingt trois patients (82%) ont pu être classés en fonction des différents stades de GOLD. Quatre vingt deux (55%) patients étaient classés stade IV de GOLD au moment du diagnostic. Soixante dix neuf patients (52,6%) avaient des pathologies médicales associées. Soixante pourcent des patients ayant des comorbidités étaient classés stade IV de GOLD en particulier l'atteinte cardiovasculaire qui était présente chez 31 patients (75,6%).

Tableau 2 : Caractéristiques de la BPCO

Caractères de la BPCO	Nombre de patients	%
Données cliniques		
Type : Bronchite chronique	133	88
Emphysème	17	12
Sévérité (GOLD) : Stade I	6	4
Stade II	13	9
Stade III	48	32
Stade IV	82	55
Données électriques: HVD et / ou HAD	66	44
Données échographiques:		
Dilatation des cavités droites	90	60
HTAP	75	50
Cardiomyopathie hypertrophique	26	17,5
Valvulopathies	26	17,5
Antécédents médicaux		
Pathologies cardiovasculaires :	41	27
Cardiopathie ischémique	17	11
Cardiopathie rythmique	7	4,2
Hypertension artérielle	33	22
Pathologies métaboliques :		
Diabète	14	8,5
Insuffisance rénale chronique	3	2
Accident vasculaire cérébral	6	4
Pathologies tumorales	23	15
Pathologies digestives	30	20

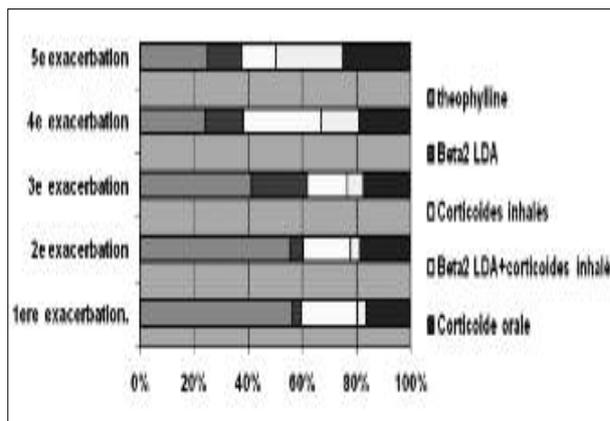
Traitement de fond (tableau 3):

Lors de l'admission au cours de la première exacerbation, la moitié des patients était déjà sous un traitement au long cours. Quatre patients étaient déjà sous oxygénothérapie de longue durée. Soixante quinze patients ont été mis sous un traitement de fond pour la première fois après la première exacerbation.

Tableau 3 : Traitement de fond avant et après exacerbation

	Théoph		B2LDA		CI		BLDA + CI	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Avant exacerbation	45	30	18	12	10	6,6	9	6
Après exacerbation								
1ère exacerbation	85	57	5	3	30	20	5	3
2ère exacerbation	82	55	7	5	25	17	5	3
3ère exacerbation	61	41	30	20	22	15	7	5
4ère exacerbation	36	24	22	15	39	26	22	15
5ère exacerbation	37	25	21	14	18	12	37	25

Figure 1 : Répartition du traitement de fond en fonction des différentes exacerbations.



La théophylline (théoph) représentait la molécule la plus prescrite quel que soit le rang de l'exacerbation alors que le pourcentage des patients mis sous une association de bêta 2 mimétiques de longue durée d'action et de corticoïdes inhalés (B2LDA+CI) augmentait après chaque exacerbation (3% après la première exacerbation vs 25% après la cinquième exacerbation) (figure 1).

Analyse des exacerbations (tableau 4):

Les 150 patients ont totalisé 241 épisodes d'exacerbation de BPCO. La répartition des exacerbations en fonction des saisons est représentée dans le tableau 4. Au cours de la période de l'étude, le nombre d'exacerbations variait de 1 à 7 avec une moyenne de 1,61 exacerbation par malade; les patients classés stade IV de GOLD avaient la moyenne la plus élevée d'exacerbation à 1,89 (p=0,007) (tableau 4). Le nombre moyen d'hospitalisations pour exacerbation des patients décédés était 2 hospitalisations/malade alors qu'il était 1,22 hospitalisation/malade pour les patients qui ont survécu. L'étiologie infectieuse était, manifestement, le facteur exacerbant le plus fréquent : elle était retrouvée dans 197 épisodes représentant ainsi 81,7% de la totalité des étiologies (tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des exacerbations selon la saison, la sévérité de la maladie et leurs étiologies

	Nombre d'exacerbation	Pourcentage
Répartition selon la saison		45
Hiver	108	27
Printemps	65	16
Eté	38	12
Automne	29	
Répartition selon la sévérité de la BPCO		
Stade I	6	2,5
Stade II	16	6,5
Stade III	72	30
Stade IV	155	64,5 p=0,007
Etiologies des exacerbations		
Infectieuses	197	81,7
Infection bronchique	139	
Pneumopathie	58	
Pleuropulmonaires	20	8,2
Embolie pulmonaire	13	
Pleurésie	3	
Pneumothorax	4	
Cardiovasculaires	13	5,4
Œdème aigu du pome	7	
Troubles du rythme	6	
Arrêt du traitement	6	2,5
Non déterminées	5	2

Devenir des patients hospitalisés (tableau 5):

L'hospitalisation a duré plus que 10 jours dans 74% des cas. Durant la période de l'étude, 12 patients étaient perdus de vue et 22 patients étaient décédés dont 4 à leur domicile. Parmi les patients décédés, 4 étaient de sexe féminin, 2 étaient non tabagiques et 15 étaient à un stade IV de GOLD.

Tableau 5: Devenir des patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO

Durée d'hospitalisation (jours)	Moyenne	Extrêmes				
		Selon sévérité				
	17	3 à 80	I	II	III	IV
			5	8	14	20
			P<0,05			
Mortalité	Taux	A domicile	<= 1 exacerbation		> 1 exacerbation	
	14%	2%	9,8%		22%	
Causes de décès		Nombre de patients		Pourcentage		
Hypoxémie sévère (SDRA)		9		40		
Etat de choc cardiogénique : Troubles du rythme		3		13,6		
Syndrome coronarien aigu		1		4,5		
Cancer bronchique		1		4,5		
Rupture de varices oesophagiennes		2		9		
Arrêt cardiocirculatoire d'origine neurologique		2		9		
Perdus de vue		12		36		

DISCUSSION

Dans notre étude 150 patients hospitalisés au service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis pour BPCO ont été inclus. Il s'agit de 126 hommes et 24 femmes âgés en moyenne de 67 ans. Le tabac était le facteur de risque prédominant. Quarante vingt deux (55%) patients étaient classés stade IV de GOLD au moment du diagnostique. La théophylline représentait la molécule la plus prescrite quel que soit le rang de l'exacerbation alors que le pourcentage des patients mis sous B2LDA+CI augmentait après chaque exacerbation. Pendant la période d'étude, les 150 patients ont totalisé 241 épisodes d'exacerbation. Le nombre d'exacerbation par patient variait de 1 à 7 avec une moyenne plus élevée chez les patients classés stade IV (p=0,007). L'étiologie infectieuse était, manifestement, le facteur exacerbant le plus fréquent (81,7%). Vingt-deux patients étaient décédés (14,6%). Le nombre moyen d'hospitalisations pour exacerbation des patients décédés était 2 hospitalisations/malade contre 1,22 hospitalisation/malade pour les patients qui ont survécu. Les patients ayant une seule exacerbation avaient un taux de mortalité de 9,8% contre 25% chez les patients ayant plus d'une exacerbation.

Malgré le rajeunissement relatif de la population et l'augmentation progressive de la prévalence chez la femme, la BPCO reste une maladie de l'homme âgé. En effet, dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était de 67 ans et la fréquence de la maladie était plus élevée chez les hommes (84%).

Le tabagisme est, de loin, le facteur de risque le plus important. Il est à l'origine de plus de 75% des cas à l'échelle mondiale [5]. L'OMS estime qu'on peut lui attribuer, respectivement, 73% et 40% des décès par BPCO dans les pays développés et les

pays en voie de développement [6]. Dans notre série, il a été découvert chez 145 patients (96,6%).

De même, la pollution domestique par la cuisson ou le chauffage dans les locaux mal ventilés peut être impliquée dans le développement de la BPCO. L'OMS estime que dans les pays en voie de développement, on peut attribuer aux polluants domestiques 35% des patients atteints de BPCO et 36% de décès secondaires à des maladies des voies aériennes basses [7, 8, 9]. Dans notre étude, cinq patientes étaient exposées à la fumée du bois. Ce chiffre ne représente pas la totalité des cas exposés aux polluants domestiques puisqu'on n'interroge ces sujets que sur ce dernier facteur de risque donc on devrait rechercher d'autres moyens utilisés pour assurer leur besoins en énergie et qui contribuent au développement de la BPCO : résidus agricoles, charbon...

Mais on connaît d'autres facteurs de risque environnementaux, c'est ainsi que différentes études menées en Afrique (El Meziane A et al. et Yach D et al.) ont montré que les BPCO sont associées à la pollution sur les lieux de travail [10, 11]. Dans notre série, aucun cas n'a été attribué à l'exposition professionnelle.

On peut considérer qu'on arrive au stade BPCO par 2 évolutions différentes qui peuvent se retrouver simultanément chez le même malade :

- La voie parenchymateuse par l'emphysème pan lobulaire dans lequel les facteurs génétiques jouent un rôle important.

- La voie bronchique, la plus fréquente, par la bronchopneumopathie chronique issue essentiellement du tabac.

C'est le cas de notre étude, puisque la bronchite chronique était le diagnostic retenu chez 133 patients.

Il apparaît que les patients atteints de BPCO sont fréquemment atteints d'autres maladies chroniques. Ces manifestations extra thoraciques sont différentes selon la gravité de la maladie respiratoire; en effet, les cardiopathies et les cancers prédominent dans les stades modérés. A un stade plus avancé, l'ostéoporose, la cachexie et la dysfonction musculaire deviennent plus fréquentes [12]. Toutes ces comorbidités représentent un facteur de gravité au cours de l'évolution de la maladie car elles ont un impact important sur la morbidité et la mortalité des patients.

Les exacerbations, de causes multiples parfois intriquées, constituent un événement important dans l'histoire naturelle de la BPCO par leur retentissement en termes de morbi-mortalité et qualité de vie des patients. Celle-ci a des conséquences cliniques et biologiques qui dépendent en bonne partie de la sévérité initiale de la maladie et des co-morbidités. K. Faure et al. estime que la fréquence moyenne des exacerbations est différente selon les études et largement variable entre les individus ayant le même degré de sévérité de BPCO [13].

Dans notre étude, la fréquence moyenne d'exacerbation était de 1,61 exacerbation par malade (sur 10 ans) et elle variait de 1 à 7 pour les patients classés stade IV de GOLD. La fréquence et la durée moyenne d'hospitalisation pour exacerbation augmentaient en fonction de la sévérité de la maladie avec une différence statistiquement significative. Le déclin du VEMS n'a pas été analysé car ce paramètre n'a été disponible que chez un

nombre réduit de nos patients. Plusieurs études, telle que celle faite par Seemungal TA et al., ont démontré qu'une fréquence plus élevée d'exacerbation est associée à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire et que les exacerbations deviennent plus fréquentes et plus sévères avec l'aggravation de la sévérité de la maladie [14]. Par ailleurs, des variations saisonnières importantes ont été illustrées par Iglesia MF et al., l'hiver étant la saison où les admissions sont les plus fréquentes [15], et c'est le cas de notre série puisque 45% des exacerbations ont eu lieu pendant l'hiver.

Les étiologies des exacerbations de BPCO sont variées et intriquées, la cause infectieuse n'est pas toujours facile à prouver puisque les patients atteints de BPCO sont fréquemment porteurs de germes dans leurs voies aériennes en dehors de toute exacerbation. On admet, cependant, que l'origine infectieuse est derrière un pourcentage élevé de ces exacerbations, ce qui a été retenu par Connors AF et al. et Sethi S et al. [16, 17]. En effet, la démonstration, par Bradley SQ et al., d'un bénéfice des antibiotiques au cours des exacerbations des patients BPCO les plus graves, représentée par la diminution du taux d'échec du traitement et de la mortalité a néanmoins fourni un argument en faveur du rôle pathogénique des infections bactériennes dans ces poussées [18]. Dans notre étude, la cause la plus fréquente des exacerbations était l'infection broncho-pulmonaire (81,7%), avec une prédominance des infections bronchiques (57,6%) suivies des pneumonies (24%). La deuxième étiologie identifiée dans notre étude était l'embolie pulmonaire (5,4%).

Au niveau mondial, l'augmentation des taux de décès par BPCO est constante alors que le taux de décès par d'autres maladies chroniques est en nette diminution. En effet, en 2002, la BPCO était responsable de 4,8% des décès et l'OMS estime que ce taux passera à 7,9% en 2030 [19]. En Afrique subsaharienne, d'après Bumgarner JR et al. et Ait-Khaled N et al. on s'attend à un triplement du nombre des décès, qui passerait de 57 000 en 1985 à 145 000 en 2015, sous le seul effet de l'évolution démographique. En tenant compte de l'évolution épidémiologique, la mortalité par BPCO s'élèverait à 243 000 décès en 2015, soit près de cinq fois plus qu'aux années quatre-vingt dix [20, 21].

Dans notre série, les données sur la mortalité ne sont pas très précises car 12 patients étaient perdus de vue après leur sortie et parmi les 22 patients décédés 4 étaient à leur domicile. La cause respiratoire est prédominante (40%), la plupart de nos malades était classée stade IV de GOLD. le taux de mortalité était corrélé au nombre et à la durée des exacerbations.

CONCLUSION

La BPCO est une pathologie de l'homme tabagique. La fréquence des exacerbations et des comorbidités augmente en fonction de la sévérité de la maladie. Les exacerbations sont souvent d'origine infectieuse. Dans les pays en développement, cette pathologie pose un grave problème de santé publique en raison de sa fréquence, de sa gravité, de ses incidences économiques ainsi que de ses tendances prévisibles.

References

1. Chaulet P. After health sector reform, whither lung health. *International Journal of Tuberculosis Lung Disease*, 1998; 2: 349-359.
2. Colley JRT, Reid DD. Urban and social origins of childhood bronchitis in England and Wales. *British Medical Journal*, 1970; 2: 213-217.
3. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD : results from the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal*, 1999; 13: 1014-1019.
4. Ait-Khaled N, Chaulet P, Enarsson D, Slama K. Epidemiology and management of stable chronic obstructive pulmonary disease in Africa. In: Similowski Derenne P. *Clinical management of clinical obstructive pulmonary disease*. New York, Marcel Dekker, 2002; 1007-1030.
5. Wilson D, Adam R, Appletons S, Ruffin R. Difficulties identifying and targeting COPD and population-attributable risk of smoking for COPD: a population study, *Chest*, 2005; 28: 2035-42.
6. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease. *Study Science*, 1996; 274:740-3.
7. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of Hill Region of Nepal. *Thorax*, 1984; 39: 337-339.
8. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest*, 1991; 100: 385-388.
9. Wilson D, Adam R, Appletons S, Ruffin R. Difficulties identifying and targeting COPD and population-attributable risk of smoking for COPD: a population study. *Chest*, 2005; 28: 2035-42.
10. El Meziane A et al. Prévalence de la bronchite chronique en milieu industriel au Maroc. 13e Congrès médical maghrébin, Casablanca, 13-14 mai 1994.
11. Yach D et al. A respiratory epidemiological survey of grain mill workers in Cape Town, South Africa. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 1985, 131: 505-510.
12. Wissam M, Chatila BM, Thomashow, Minai OA, Gerard JC, Barry J. Make. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2008; 5: 549-555.
13. K. Faure. Comment évaluer, orienter et suivre un patient ayant une pneumonie aiguë communautaire ? Une exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive? Évaluation des facteurs de risque d'acquisition, d'évolution compliquée et/ou de mortalité, des signes de gravité. Choix du lieu de la prise en charge et orientation du suivi. *Med Mal Infect*, 2006; 36: 734-783.
14. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1608-1613
15. Iglesia MF, Pellicer vazquez C, Ramos polledo V, Nicolas miguel R, Pita fernandez S, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease and the seasons of the year. *Arch Bronconeumol*, 2000; 36: 84-9.
16. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 959-967.
17. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*, 2001; 14: 336-63.
18. Bradley SQ, Wen QG and Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest*, 2008; 133: 756-766.
19. Mathers CD, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Evidence and information for policy, World Health Organization, October 2005.
20. Bumgarner JR, Speizer FE. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Jamison DT et al. *Disease control priorities in developing countries*. New York, Oxford University Press, 1993: 595-608.
21. Ait-Khaled N, Enarson D, Bousquet J. Les maladies respiratoires chroniques dans les pays en développement : charge de morbidité et stratégies de prévention et de prise en charge. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001; 79: 971-979.