



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Texte d'expert

Cadre nosologique des infections respiratoires basses

Definition of low respiratory tract infections

B. Housset

Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

Reçu et accepté le 19 mai 2006

Disponible sur internet le 11 juillet 2006

Résumé

Évoquer une infection respiratoire basse est aisé devant des signes respiratoires (toux, expectoration mucopurulente ou purulente) associés à des signes infectieux (fièvre notamment). En revanche, différencier bronchite et pneumonie est parfois plus difficile et constitue un enjeu important en raison de la mortalité des pneumonies et d'une prise en charge spécifique. L'élément clef du diagnostic est la radiographie de thorax dont l'indication repose sur des signes en foyer (crépitations, matité), une fièvre, une polypnée supérieure à 25/min, une tachycardie supérieure à 100/min. Leur valeur diagnostique n'est pas suffisante pour affirmer ou exclure une pneumonie ce qui justifie une radiographie en cas de doute clinique. Les éléments cliniques et radiologiques ne permettent pas un diagnostic étiologique fiable. L'analyse de l'expectoration, la recherche d'antigènes urinaires de pneumocoque et de *Legionella* constituent des éléments d'orientation. Le pneumocoque vient en tête des germes responsables de pneumonie, suivi par les germes atypiques et la légionellose. L'existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) expose au risque de décompensation et d'insuffisance respiratoire aiguë. Les causes d'exacerbation d'une BPCO sont multiples mais son origine infectieuse, notamment virale, est de l'ordre de 50 %. Les rhinovirus sont en cause dans 40 à 50 % des cas. D'autres virus peuvent être en cause et s'associer à la présence de bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *B. catarrhalis*). L'appréciation de la gravité repose sur la connaissance du volume expiratoire maximal par seconde de base que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé propose de remplacer, lorsque ce paramètre n'est pas connu, par une appréciation de l'intensité de la dyspnée.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Lower respiratory tract infection is easily suggested on clinical signs (cough and sputum) associated with fever. To discriminate between pneumonia and acute bronchitis is crucial because of the mortality associated with pneumonia and of its specific management. Chest X-ray is a key exam for the diagnosis and should be performed on the basis of validated clinical signs that are however of weak diagnostic value. Clinical as well as radiological signs cannot be reliably used to identify the causative germ. Sputum examination, the search for pneumococcal and legionella urinary antigens are of good diagnostic value. An associated COPD may lead to an acute respiratory failure. Acute exacerbation of chronic bronchitis results from various causes but infection is involved in about 50% of the cases, mostly viral and most often due to a rhinovirus. Viral infection can be associated to bacterial infection and the most frequently isolated germs are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *B. catarrhalis*. Severity assessment relies on the value of basal FEV1 that is often non available. Therefore Afssaps suggests using a dyspnea index to assess exacerbation severity.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pneumonie ; Bronchite ; BPCO

Keywords: Pneumonia; Bronchitis; COPD

Adresse e-mail : bruno.housset@chicreteil.fr (B. Housset).

Identifier une infection respiratoire basse (IRB) associée ou non à une infection respiratoire haute est d'une grande banalité dans l'exercice de tout médecin généraliste. La question centrale est de reconnaître une pneumonie, affection grevée d'une mortalité qui peut atteindre 15 %. En effet, le diagnostic de pneumonie induit une prise en charge particulière associant antibiothérapie et éventuellement hospitalisation. La recherche d'un terrain particulier est une deuxième question importante devant une IRB car sa présence modifie également la prise en charge du patient. C'est le cas de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui est souvent sous diagnostiquée et qui constitue un terrain particulier en raison du risque de décompensation respiratoire associé. Cette démarche diagnostique a fait l'objet de recommandations de pratique clinique par de nombreuses sociétés savantes [1–7]. L'Afssaps a récemment réalisé une mise à jour de ses recommandations disponible sur internet [4].

Cette conférence de consensus ne traite pas du problème posé par une immunodépression ou par le caractère nosocomial de l'infection respiratoire.

Après un bref rappel général sur l'épidémiologie, nous discuterons brièvement ici du cadre nosologique des différentes pathologies responsables d'infections respiratoires basses.

1. Épidémiologie générale des infections respiratoires basses

Les infections respiratoires basses sont fréquentes. L'analyse des épisodes d'IRB ayant justifié un recours aux soins ou une interruption d'activité était, en 1992, de 12,5 % adultes et par an ce qui représenterait environ 45 % de l'ensemble des IRB [8].

Les IRB sont avant toutes prises en charge par les médecins généralistes. En effet, ces derniers assurent le diagnostic de 96 à 98 % des IRB qui représenteraient environ 4 à 5 % de leurs consultations. Environ la moitié de ces consultations pour IRB concerne les sujets de 16 à 64 ans [8].

Deux travaux menés par la même équipe se sont intéressés à la prise en charge des IRB en médecine générale en France [9, 10]. Un travail épidémiologie d'envergure a été publié en 2002 analysant auprès de 3144 médecins généralistes français, la prise en charge entre novembre 1997 et avril 1998 de 5469 cas évaluables d'IRB [9]. Cette étude porte sur une population âgée de 15 à 65 ans. Comme pour tout travail de ce type, il est difficile d'avoir un diagnostic de certitude. Néanmoins les résultats suggèrent que parmi les épisodes d'infection respiratoire basse, 72 % sont dus à une bronchite aiguë, 15 % à une exacerbation de bronchite chronique obstructive et 10 % à une pneumonie. L'analyse de la symptomatologie montre un large chevauchement entre les différentes pathologies. Des chiffres similaires ont été rapportés sur un plus petit nombre d'épisodes en 2001 [10].

Les taux d'hospitalisation sont faibles (0,5 à 1,2 %) et, dans l'étude rapportée en 2001, sont de 0,3 % pour les bronchites aiguës, 2,2 % pour les exacerbations de bronchite chronique et 12 % pour les pneumonies. L'administration d'antibiotiques

concerne 97 % des patients malgré les recommandations de bonne pratique. Cela justifie les campagnes répétées auprès des médecins généralistes et du grand public ainsi que les projets visant à modifier les habitudes de prescription des médecins généralistes. Un arrêt de travail était prescrit chez 27 % des sujets actifs avec une médiane d'arrêt de 4,5 jours.

2. Distinction entre bronchite aiguë et pneumonie

2.1. Variabilité des signes cliniques

Dans une démarche rigoureuse proche de celle de la médecine fondée sur les preuves, Metlay et Fine rapportent les valeurs diagnostiques des différents signes cliniques [11]. Les symptômes sont peu informatifs avec un rapport de vraisemblance proche de un. Rappelons qu'un rapport de vraisemblance positif correspond au rapport entre le pourcentage de vrais positifs (sensibilité) et le pourcentage de faux positifs (un moins la spécificité). Un rapport égal à un, témoigne d'une équivalence des taux de vrais et de faux positifs. Plus un rapport de vraisemblance positif est supérieur à un, plus un test positif est informatif et en faveur du diagnostic [12]. Concernant les signes physiques, une fréquence respiratoire à un rapport de vraisemblance positif de 1,5 à 4 lorsqu'elle est supérieure à 25/min. La découverte d'un foyer de crépitations à un rapport de vraisemblance positif compris entre 2,6 et 2,7, une matité à la percussion entre 2,2 à 4,3. Globalement, la faible valeur diagnostique des symptômes et des signes modifie peu la probabilité a priori de pneumonie. Ainsi, considérant que la prévalence de pneumonie devant un tableau d'infection respiratoire basse est d'environ 10 % en pratique de ville, la probabilité a posteriori selon les manifestations cliniques atteint au mieux 60 % pour cette prévalence. À cette faible valeur diagnostique, il faut ajouter la mauvaise reproductibilité de l'examen clinique [13].

2.2. Quand réaliser une radiographie de thorax ?

Plusieurs auteurs se sont attachés à développer des règles de prédiction clinique ou scores afin de déterminer l'intérêt de la prescription d'une radiographie de thorax. Une étude rétrospective et quatre études prospectives se sont intéressées à cette question [14–18]. Une seule étude remplit les critères permettant de lui attribuer un niveau de preuve de niveau 2 [17]. En effet, ce travail intègre une étape de dérivation suivie d'une étape de validation. Dans cette étude la sensibilité apparaît satisfaisante (90 à 93 %), contrastant avec une faible spécificité (35 à 43 %) (Tableau 1). Dans un travail prospectif comparant

Tableau 1
Règle de prédiction clinique d'une pneumonie [17]
Clinical prediction rule for diagnosis of pneumonia [17]

Signes	Odd Ratio (IC 95 %)
Température supérieure à 37,8 °C	2,69 (1,73–4,17)
Pouls supérieur à 100/min	2,35 (1,52–3,65)
Foyer de crépitations	3,73 (2,43–5,72)
Diminution du murmure vésiculaire	3,58 (2,33–5,50)
Absence de maladie asthmatique	3,98 (1,89–8,42)

les quatre règles de prédiction proposées dans la littérature sur une cohorte de patients se présentant aux urgences ou en consultation, la sensibilité varie entre 62 et 76 % avec une spécificité de 55 à 76 % [15]. Ce résultat contrastait avec un jugement clinique dont la sensibilité était de 83 % et la spécificité de 57 %. Les scores font donc au mieux aussi bien que le jugement clinique pour poser l'indication d'une radiographie de thorax.

2.3. Interpréter la radiographie de thorax

La pierre de touche du diagnostic de pneumonie est l'existence d'opacités alvéolaires sur la radiographie de thorax. Cette définition apparaît simple mais pose trois problèmes différents :

- le premier problème est simplement celui de la réalisation du cliché qui peut être difficile dans la pratique de médecine générale ;
- une variabilité importante interobservateur dans la lecture de la radiographie de thorax ;
- une sensibilité de la radiographie de thorax probablement insuffisante pour faire le diagnostic d'atteinte parenchymateuse.

Trois études se sont intéressées à la variabilité de l'interprétation de la radiographie de thorax chez des sujets souffrant de risques évocateurs de pneumonie [19–21]. L'analyse faisait appel soit à la référence constituée par l'avis d'un panel d'experts soit à une analyse de concordance des résultats. Le panel d'experts permet de définir une sensibilité qui globalement oscille entre 56 et 85 % mais décroît avec le manque d'expérience. La variabilité interobservateur ne s'améliore pas avec l'expérience [21]. Dans un autre travail [20], la comparaison des performances entre radiologue et pneumologue, montre des sensibilités identiques (56 et 59 %, réciproquement). Une étude rapporte une spécificité de 85 à 96 %.

Un travail s'est intéressé à la sensibilité de la radiographie de thorax en prenant comme référence le scanner thoracique chez 47 sujets ayant des symptômes évocateurs de pneumonie [22]. La radiographie de thorax révèle des infiltrats chez 18 patients soit 38 % alors que le scanner détecte les infiltrats chez huit patients supplémentaires ; de plus parmi les 18 patients ayant une radiographie de thorax anormale, le scanner met en évidence des opacités supplémentaires. Il est difficile de tirer argument de cette étude car la signification clinique de la mise en évidence de ces infiltrats et ses conséquences sur la prise en charge n'ont pas été étudiées.

2.4. Marqueurs biologiques

L'analyse de l'expectoration ne permet pas de trancher entre bronchite et pneumonie, la présence de germes au direct n'étant pas spécifique. Il existe également de nombreux faux négatifs. Des études récentes suggèrent que certains marqueurs sériques pourraient orienter vers l'origine bactérienne d'une

infection qu'il s'agisse du dosage de la protéine-C-réactive ou plus récemment de la procalcitonine [23–26]. L'incertitude persiste sur l'intérêt de la protéine-C-réactive. Une revue systématique a été publiée récemment sur la valeur de la protéine-C-réactive pour, d'une part, le diagnostic de pneumonie et, d'autre part, pour le diagnostic étiologique d'une pneumonie [26]. À l'une et l'autre de ces questions, les auteurs ne peuvent répondre en raison de la pauvreté méthodologique des études publiées. En reprenant cinq études dont l'objectif était l'aide à un diagnostic de pneumonie, les auteurs proposent une courbe ROC dont l'aire sous la courbe est de 0,8 ce qui pourrait apparaître satisfaisant. Toutefois, il n'est pas possible de proposer un seuil diagnostique en raison de l'hétérogénéité des études proposées. Des travaux récents suggèrent que la procalcitonine pourrait réduire, sans danger, la prescription d'antibiotiques [27].

3. Bronchite aiguë de l'adulte sain

Il s'agit d'une infection d'une très grande fréquence le plus souvent de nature virale, survenant dans un contexte épidémique [28]. Toutefois deux études prospectives suggèrent une infection bactérienne relativement fréquente même chez des sujets de moins de 60 ans préalablement en bonne santé [29, 30].

La symptomatologie associe parfois des manifestations respiratoires hautes à type de rhinorrhée souvent propre associée à une toux initialement sèche puis grasse et productive en quelques jours [31]. Des douleurs thoraciques à type de brûlures rétrosternales majorées par la toux sont fréquentes. La fièvre dépasse rarement 39 °C. L'évolution non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison. Les complications peuvent être celles du virus en cause qui peut avoir un tropisme neurologique ou hépatique. Le plus souvent il s'agit d'une surinfection bactérienne. Le tableau est alors celui d'une fièvre persistante au-delà de trois jours avec une expectoration purulente. La survenue d'une pneumonie est possible. La toux persistante est une autre complication qui témoigne d'une hyperactivité bronchique faisant suite à la destruction de l'épithélium bronchique. Cette circonstance doit faire évoquer la possibilité d'une coqueluche.

Les virus en cause dans le « rhume banal » sont rapportés dans le Tableau 2 [32]. Les mêmes types de virus sont isolés en cas de signe d'infection respiratoire basse. Dans un suivi de cohortes comportant sujets témoins et BPCO, Greenberg et

Tableau 2
Virus responsables de rhinites et trachéobronchites aiguës [3]
Viruses responsible for rhinitis and acute tracheitis and bronchitis [3]

Virus	Pourcentage de cas
Rhinovirus	10–50
Coronavirus	10–15
Virus influenza	5–15
Virus respiratoire syncytial	5
Virus parainfluenzae	5
Adénovirus	< 5
Métapneumovirus	± 2
Virus non connu	20–30

al. ne retrouvent aucune différence dans la nature des sujets atteints ou non de BPCO et dans la fréquence relative des virus en cause (Tableau 3) [33].

4. Pneumonie

Une toux à laquelle s'associe d'emblée ou secondairement une expectoration est le signe qui fait évoquer une *infection respiratoire basse*. Il doit exister aussi au moins un signe fonctionnel ou physique orientant vers une atteinte respiratoire basse (dyspnée, douleur thoracique, sifflements, signes en foyer) et au moins un signe général suggérant une infection (fièvre, sueurs, céphalées, myalgies, mal de gorge).

Dans ces circonstances les arguments en faveur d'une *pneumonie* communautaire sont une fièvre supérieure à 38,5 °C, tachycardie supérieure à 100/min, polypnée supérieure à 25/min, l'existence d'une douleur thoracique, d'une absence d'infection des voies aériennes supérieures, une impression globale de gravité, des signes en foyer (matité et crépitants). La symptomatologie peut être trompeuse chez le sujet âgé avec parfois comme seul point d'appel un syndrome confusionnel, ou l'aggravation d'une pathologie chronique préexistante [34].

Les facteurs de risques identifiés pour la survenue d'une pneumonie comportent essentiellement l'âge et l'existence d'une bronchopathie chronique obstructive [35]. La mortalité associée à cette infection reste élevée pouvant atteindre 15 % en dépit de l'efficacité de la pénicilline [36]. La mortalité résulte essentiellement du retard au diagnostic et au traitement ainsi que des caractéristiques de l'hôte. Les facteurs pronostiques de gravité seront analysés plus loin en détail. Certains facteurs génétiques pouvant contribuer à une plus grande sensibilité aux infections commencent à être identifiés [37,38].

Il est classique d'argumenter l'étiologie d'une pneumonie sur des tableaux cliniques que l'on peut opposer. Ainsi, le tableau de pneumonie franche lobaire aiguë due au pneumocoque est d'apparition brutale avec une fièvre élevée, un grand frisson dit solennel, une douleur brutale de la base thoracique, une expectoration parfois rosée « saumonée », l'existence de signes en foyer à type de matité à la percussion et de crépitants à l'auscultation. Ce tableau s'oppose à celui des pneumonies atypiques avec une apparition plus progressive, une fièvre moins élevée et des signes d'examen moins focalisés [4].

Il a été néanmoins souligné par de nombreux travaux que les signes cliniques ne permettent pas de différencier avec suf-

fisamment de certitude la nature étiologique, bactérienne ou à germe atypique, de la pneumonie [35,39,40]. De même les aspects radiologiques [41,42] ne permettent pas de différencier aisément et avec certitude une pneumonie due à un pneumocoque d'une pneumonie liée à un autre germe ou à un virus.

Les hémocultures sont peu rentables chez les patients en ambulatoire. Ainsi, il a été démontré une relation entre la sévérité de la pneumonie et la fréquence des hémocultures positives [43]. Cela a conduit la British Thoracic Society à ne pas recommander cet examen dans les pneumonies sans facteur de risque et bien tolérées [6].

L'examen des crachats n'apparaît informatif que chez un faible nombre de patients sans antibiothérapie préalable et ayant une expectoration franchement purulente [44].

La recherche des antigènes urinaires de *Legionella* et de *S. pneumoniae* semble être des outils diagnostiques intéressants [29,45–50]. La valeur diagnostique des tests rapides disponibles pour la détection des antigènes de *Legionella* de sérotype 1 par test Elisa et de pneumocoque par immunochromatographie, a fait l'objet de publications récentes. Les résultats suggèrent une spécificité pratiquement parfaite avec une sensibilité de l'ordre de 50 à 80 % pour la recherche d'antigènes pneumococciques [45,47,48,51,52] et de 70 à 90 % pour la recherche de *Legionella* [29,53]. La sensibilité ne semble pas dépendre d'une antibiothérapie préalable. Il faut toutefois souligner que dans la plupart des études publiées, les tests ont été réalisés après congélation des prélèvements ce qui ne correspond pas à l'utilisation en condition réelle et peut s'accompagner d'une dégradation des antigènes recherchés.

Un travail prospectif mené chez 219 recrues souffrant de pneumonie peu ou moyennement sévères a appliqué avec succès une stratégie de l'antibiothérapie reposant sur le résultat de la recherche d'antigènes pneumococciques dans les urines. Le taux de succès était de plus de 90 % [54]. De la même façon, les hollandais sur un antigène urinaire de *Legionella* ont appliqué une stratégie efficace de prise en charge lors d'une épidémie [55]. Les auteurs s'accordent néanmoins pour souligner l'intérêt de ces tests urinaires lors des formes sévères de pneumonie communautaire [49].

L'utilisation d'un examen de l'expectoration par une coloration de Gram apparaît peu sensible mais pourrait apporter les arguments notamment dans certaines circonstances où les tests rapides sont négatifs [45].

Les études épidémiologiques visant à identifier les germes en cause dans les pneumonies communautaires sont peu nombreuses notamment lorsqu'il s'agit de pneumonies vues en ville. Les chiffres avancés ne peuvent donc être qu'un ordre de grandeur résultant d'études microbiologiques réalisées chez des patients hospitalisés [56].

Le pneumocoque est le premier agent pathogène et serait responsable de 30 à 50 % des cas de pneumonie.

La fréquence des germes atypiques est diversement appréciée. Elle est probablement sous-évaluée [57].

Ainsi, *Mycoplasma pneumoniae* viendrait en deuxième position avec une incidence de l'ordre de 7 %. Ce germe est plus fréquent chez l'adulte jeune.

Tableau 3
Étiologie des infections virales respiratoires documentées [33]
Etiology of documented viral respiratory infections [33]

Virus	Contrôle		BPCO	
Picornavirus	28	30,77 %	16	22,86 %
Virus Parainfluenzae	23	25,27 %	20	28,57 %
Coronavirus	12	13,19 %	16	22,86 %
Virus Influenza	15	16,48 %	8	11,43 %
VRS	9	9,89 %	8	11,43 %
Adenovirus	3	3,30 %	1	1,43 %
Cytomegalovirus	1	1,10 %	1	1,43 %
Total	91		70	

L'incidence de *Chlamydia pneumoniae* est estimée entre 5 et 10 %.

La fréquence de pneumonie aiguë à *Legionella pneumophila* est estimée à 5 %. Elle pourrait représenter environ 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation. Divers facteurs de risque, individuels ou collectifs, de survenue d'une pneumonie à *Legionella* ont été identifiés. La présence de signes digestifs et neurologiques serait évocatrice de cette étiologie mais la spécificité de ces signes est discutée [58,59].

H. influenzae est un germe qui serait en cause dans 5,5 à 22 % des cas. Toutefois il existe probablement un biais dans la forte prévalence de ces pneumonies en raison de leur diagnostic chez des patients souffrants de BPCO et chez qui la colonisation par *H. influenzae* est fréquente. Les pneumonies à hémoculture positive chez un sujet antérieurement sain sont exceptionnelles.

Les étiologies virales des pneumonies communautaires (virus de la grippe, virus syncytial respiratoire, adénovirus et virus para-influenzae) sont évaluées de façon vraiment diverses selon les séries. Un virus serait en cause dans 10 à 23 % des pneumonies à l'hôpital et dans 22 à 30 % des cas en ville [60].

D'autres germes peuvent être en cause mais leur prévalence est faible, inférieure à 5 % [4]. Rappelons ici que la tuberculose pulmonaire peut parfois réaliser une forme pneumonique fortement bacillifère [61].

5. Exacerbations de BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens [62]. L'obstruction bronchique est définie par un rapport VEMS/CV inférieur à 70 %. Le diagnostic est confirmé par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) réalisée par spirométrie et pléthysmographie.

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

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

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

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

Les exacerbations de bronchite de chronique obstructive sont une cause importante de morbidité, d'admissions hospitalières et de mortalité avec des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients [62].

Certains patients feraient plus volontiers des exacerbations fréquentes ce qui est associé à une dégradation plus rapide de leur fonction respiratoire [63].

Près de la moitié des exacerbations sont dues à une infection bactérienne ou virale [64]. Le développement de nouvelles techniques d'identification des virus permet de démembrer rapidement et avec une grande fiabilité les étiologies virales [65].

Les exacerbations de la BPCO, épisodes d'aggravations de la maladie, sont difficiles à définir. Anthonisen a proposé d'en décrire trois types [66]. Le type 1 est caractérisé par la majoration des trois symptômes : dyspnée, volume et purulence de l'expectoration. Le type 2 correspond aux situations où seuls deux de ces symptômes sont majorés. Enfin le type 3 associe la majoration d'un de ces symptômes avec toux, sibilance ou signe d'infection respiratoire haute. Cette définition visait surtout à reconnaître le caractère bactérien de l'exacerbation.

Par la suite, le consensus d'Aspen a défini l'exacerbation comme « une gêne persistante, inhabituelle et prolongée malgré le traitement habituel » [67]. Ce gêne peut se traduire par une majoration de la dyspnée, de la toux, de l'expectoration, une dégradation de la fonction, une hypoxie. L'exacerbation est ainsi :

- une dégradation persistante de plus de deux jours consécutifs du patient/état de base ;
- plus importante que les variations quotidiennes ;
- à début aigu ;
- nécessitant une modification thérapeutique.

En étudiant la fréquence des exacerbations définies ainsi, l'équipe de Wedzicha a démontré une forte sous-estimation de ces épisodes qui le plus souvent ne conduisent pas à un avis médical [68].

La sévérité de l'exacerbation est jugée par le recours aux soins :

- légère si l'augmentation du traitement se fait avec autogestion dans l'environnement usuel par modification des doses du traitement habituel ;
- modérée si l'augmentation du traitement se fait par assistance médicale [consultations auprès du médecin traitant et/ou du pneumologue et/ou prise d'antibiothérapie/corticothérapie) ;
- sévère si la détérioration est majeure ou rapide et nécessite une hospitalisation.

Les causes des exacerbations de BPCO sont multiples. Elles sont parfois intriquées. Les infections trachéobronchiques représentent plus de 50 % des causes d'exacerbation. La fièvre est inconstante. Les infections sont pour 40 % d'origine virale avec dans plus de 50 % des cas la présence de rhinovirus [33, 69–71]. Myxovirus influenzae et para-influenzae sont plus rarement en cause.

Les infections bactériennes sont également fréquentes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, plus

rarement *Pseudomonas aeruginosa*). Leur développement est favorisé par une colonisation bactérienne des voies aériennes sous-glottiques, retrouvée chez 25 à 50 % des patients atteints de BPCO. Cette colonisation est favorisée par la sévérité de l'obstruction bronchique et un tabagisme [72,73]. La colonisation bactérienne est associée à la présence de marqueurs de l'inflammation d'autant plus marquée que la charge bactérienne est plus intense [74]. Le changement de nature d'une souche bactérienne colonisant les voies aériennes basses pourrait favoriser la survenue d'une exacerbation [75]. Lors d'une exacerbation, la mise en évidence d'une bactérie dans l'expectoration est d'autant plus probable que l'expectoration est franchement purulente [76,77]. La pollution atmosphérique (SO₂, ozone) semble jouer un rôle dans la survenue des exacerbations [78]. Il existe d'autres causes plus rares d'exacerbations de BPCO, comme la prise de médicaments déprimant les centres respiratoires (benzodiazépines par exemple). Une pneumopathie infectieuse, un pneumothorax, une embolie pulmonaire, une défaillance cardiaque gauche peuvent simuler une exacerbation de la BPCO. Dans un nombre non négligeable de cas, le facteur déclenchant n'est pas mis en évidence.

La responsabilité de *C. pneumoniae* dans la survenue d'une exacerbation est controversée [57,79].

En cas d'exacerbation grave, le risque de rechute est élevé : 50 % des patients seront réadmis à l'hôpital dans les six mois pour une récurrence [68]. Plusieurs études ont mis en évidence des facteurs prédictifs d'exacerbation grave ou de rechute d'exacerbation grave [63]. Ces facteurs confirment l'expérience clinique : un VEMS abaissé, une hypoxémie (baisse de l'oxygène du sang), une hypercapnie (augmentation du gaz carbonique du sang) sont associés à un risque élevé d'exacerbations graves. D'autres facteurs de risque ont été identifiés : corticothérapie orale, faible valeur du VEMS, plus de quatre exacerbations par an, oxygénothérapie au long cours, cardiopathie.

La prise en charge d'une exacerbation de BPCO repose sur l'appréciation de sa gravité par le médecin.

La nature de la prise en charge et du traitement dépendent également de la sévérité de la BPCO. Plus la maladie est sévère, plus le traitement est lourd. Des stades ont été proposés selon la dégradation du VEMS (Tableau 4) [62]. Celli et al. ont proposé un index pronostique plus performant fondé sur l'index de masse corporelle, un index de dyspnée (Tableau 5), la valeur du VEMS et le résultat du test de marche de six minutes (Tableau 6) [80]. La valeur ajoutée de cet index dans la prise en charge des exacerbations de BPCO n'a pas été évaluée. Toutefois cette classification n'est pas toujours opérationnelle, notamment lorsque le malade ne connaît pas la valeur de son VEMS, cas encore trop fréquent. C'est probablement pour cette raison que les dernières recommandations de l'Afssaps intègrent une correspondance entre l'intensité habituelle de la dyspnée et le stade de sévérité évoqué plus haut [4]. Ainsi, le stade I correspondrait à l'absence de dyspnée d'effort, le stade II à la présence habituelle d'une dyspnée d'effort et enfin le stade III à une dyspnée au moindre effort ou à une dyspnée de repos.

Tableau 4
Classification de la BPCO en stades de gravité [62]
Classification COPB in severity grades [62]

Stade	Caractéristiques
0 : à risque	Symptômes chroniques : toux, expectoration. VEMS/CV \geq 70 %
I : BPCO peu sévère	VEMS/CV < 70 %. VEMS \geq 80 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration).
II : BPCO moyennement sévère	VEMS/CV < 70 %. 30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite. IIA 50 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite. IIB 30 % \leq VEMS < 50 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée).
III : BPCO sévère	VEMS/CV < 70 %. VEMS < 30 % de la valeur prédite. VEMS < 50 % de la valeur prédite en présence d'insuffisance respiratoire (PaO ₂ < 60 mmHg) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite.

Tableau 5
Echelle de dyspnée Sadoul/MMRC
Sadoul dyspnea scale

La dyspnée survient :	
Grade 0	: pour des efforts importants ou au-delà du 2e étage
Grade 1	: au 1er étage, à la marche rapide ou en légère pente
Grade 2	: à la marche sur terrain plat à allure normale
Grade 3	: à la marche lente
Grade 4	: au moindre effort (parole, habillage, rasage...)

Tableau 6
Calcul de l'index de BODE
BODE index calculation

Variable	Points de l'index BODE			
	0	1	2	3
VEMS (pourcentage de la théorique)	\geq 65	50–64	36–39	\leq 35
Distance de marche en 6 minutes (m)	\geq 350	250–349	150–249	\leq 149
Echelle de dyspnée MMRC	0–1	2	3	4
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	> 21	\leq 21		

Références

- [1] ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998;11(4):986–91.
- [2] BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001;56(Suppl 4):1–64.
- [3] Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clin Microbiol Infect 2003;9(12):1162–78.
- [4] Afssaps. Infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. http://agmedsantegouvfr/pdf/5/rbp/irb_recopdf. 2005.
- [5] Huchon G, Chidiac C, Delaval P, Léophonte P, Mouton Y, Roche N, et al. Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. Recommandations élaborées par la Société de pneumologie de Langue française avec la collaboration de la Société de pathologie infectieuse de Langue française, à partir des recommandations de l'European Respiratory Society. Rev Mal Respir 1999;16(2):224–33.

- [6] Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59(5):364–6.
- [7] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1730–54.
- [8] Le Fur P, Sermet C, Busson O. Bronchopneumopathies aiguës et antibiothérapie en 1992 : aspects socio-économiques. Intervention au Colloque Repères d'Aide à la Décision Médicale. Dijon, 3/1995, 1995, 36.
- [9] Raberison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Eur Respir J* 2002;19(2):314–9.
- [10] Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, et al. Prise en charge des infections respiratoires basses en médecine générale en France. *Rev Mal Respir* 2001;18(2):163–70.
- [11] Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003;138(2):109–18.
- [12] Nendaz MR, Perrier A. Étude de validation d'un test diagnostique: un guide de lecture critique. À propos de la place de la biopsie endobronchique dans le diagnostic de la sarcoïdose. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):767–77.
- [13] Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1(8590):873–5.
- [14] Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough—a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37(3):215–25.
- [15] Emerman CL, Dawson N, Speroff T, Siciliano C, Effron D, Rashad F, et al. Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 1991;20(11):1215–9.
- [16] Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989;7(3):263–8.
- [17] Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990;113(9):664–70.
- [18] Singal BM, Hedges JR, Radack KL. Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med* 1989;18(1):13–20.
- [19] Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *PORT Investigators Chest* 1996;110(2):343–50.
- [20] Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992;33(1):79–81.
- [21] Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. *BMC Fam Pract* 2005;6:34.
- [22] Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27(2):358–63.
- [23] Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, et al. Contribution of C-reactive-protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125(4):1335–42.
- [24] Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977–83.
- [25] Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive-protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61(1):23–8.
- [26] Van der Meer V, Neven AK, Van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C-reactive-protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331(7507):26.
- [27] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600–7.
- [28] Hosker HSR, Jones GM, Hawkey P. Fortnightly Review: Management of community-acquired lower respiratory tract infection. *BMJ* 1994;308(6930):701–5.
- [29] Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56(4):296–301.
- [30] Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341(8844):511–4.
- [31] Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK. Diagnosis of acute bronchitis in adults: a national survey of family physicians. *J Fam Pract* 1997;45(5):402–9.
- [32] Wat D. The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004;15(2):79–88.
- [33] Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):167–73.
- [34] Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1453–9.
- [35] Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100–5.
- [36] Vives L, Biel P, Maler G, Labonne F, Lecoules N, Dufour M, et al. Pneumopathies aiguës communautaires préoccupantes ou graves explorées par fibroscopie bronchique. Analyse de 193 cas hospitalisés en hôpital général. *Rev Mal Respir* 1996;13(2):175–82.
- [37] Philippart F, Charpentier J, Mira JP. Genetic susceptibility to infections. *Rev Mal Respir* 2002;19(4):411–4.
- [38] Waterer GW, ElBahawan L, Quasney MW, Zhang Q, Kessler LA, Wunderink RG. Heat shock protein 70-2 + 1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(5):1367–72.
- [39] Chan CH, Cohen M, Pang J. A prospective study of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Chest* 1992;101(2):442–6.
- [40] Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines—an international comparison: a view from Europe. *Chest* 1998;113(3):183S–187S.
- [41] Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, and psittacosis. *Thorax* 1984;39(1):28–33.
- [42] Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology* 1977;124(3):607–12.
- [43] Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic Shock and Respiratory Failure in Community-acquired Pneumonia Have Different TNF Polymorphism Associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1599–604.
- [44] Ewig S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002;121(5):1486–92.
- [45] Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):222–6.
- [46] Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21(2):209–14.
- [47] Stralin K, Holmberg H. Usefulness of the *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1209–10.
- [48] Nunes AA, Camargos PA, Costa PR, Campos MT. Antigen detection for the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(2):135–9.
- [49] Schouten JA, Prins JM, Bonten MJ, Degener J, Janknegt RE, Hollander JM, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Neth J Med* 2005;63(8):323–35.

- [50] Andreo F, Dominguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prat C, et al. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Respir. Med.* 2005.
- [51] Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging* 2005;22(7):577–87.
- [52] Esposito S, Bosis S, Colombo R, Carlucci P, Faelli N, Fossali E, et al. Evaluation of rapid assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):365–7.
- [53] Hackman BA, Plouffe JF, Benson RF, Fields BS, Breiman RF. Comparison of Binax Legionella Urinary Antigen EIA kit with Binax RIA Urinary Antigen kit for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen. *J Clin Microbiol* 1996;34(6):1579–80.
- [54] Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Strachounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1608–16.
- [55] Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Den Boer JW, Yzerman EP, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002;8(12):1448–54.
- [56] Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34(1):41–8.
- [57] Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004;24(1):171–81.
- [58] Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1908–14.
- [59] Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe Community-acquired Pneumonia. Risk Factors and Follow-up Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):923–9.
- [60] Mayaud C, Parrot A, Houacine S, Denis M, Akoun G. Épidémiologie des germes responsables au cours des pneumopathies communautaires. *Rev Pneumol Clin* 1992;48(3):101–10.
- [61] Kunimoto D, Long R. Tuberculosis: still overlooked as a cause of community-acquired pneumonia-how not to miss it. *Respir Care Clin N Am* 2005;11(1):25–34.
- [62] Actualisation 2003 des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO : organisation et argumentaire. *Rev Mal Respir* 2003;20(3 Pt 2):S7–9.
- [63] Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22(6):931–6.
- [64] Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003;48(12):1204–13 [discussion 13–5].
- [65] Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1197–203.
- [66] 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;106(2):196–204.
- [67] Rogers RM. Mechanisms of COPD: clinical relevance of research presentations at the Thomas Petty Aspen Lung Conference 1999. *Chest* 2000;117(5 Suppl 1):294S–295S.
- [68] Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418–22.
- [69] Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002;112(Suppl 6A):28S–32S.
- [70] Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Mesage S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618–23.
- [71] Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16(4):677–83.
- [72] Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13(2):338–42.
- [73] Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achotegui V, Pijoan JJ, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(2):343–8.
- [74] Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109(4):288–95.
- [75] Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465–71.
- [76] Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56(5):366–72.
- [77] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638–45.
- [78] Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Le Moullec Y, Momas I. Effects of air pollution on adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health* 2002;57(6):554–60.
- [79] Blasi Francesco B, Annamaria Moretti A, Donner C, Roberto C, Allegra L. Colonisation in stable patients with COPD: results of an Italian epidemiological study (PRIME study). *Eur Respir J* 2005;26:15s.
- [80] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005–12.