



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.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS

# Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO<sup>☆</sup>



## Triggering factors of acute COPD exacerbations

**S. Jouneau**

Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, IRSET UMR 1085, université de Rennes 1, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes, France

Disponible sur Internet le 2 mai 2017

Il existe différents facteurs déclenchant des exacerbations aiguës de BPCO (EA BPCO), principalement les infections, virales et bactériennes, mais sont également incriminés la pollution, l'arrêt des traitements de fond ou un terrain génétique spécifique. Toutes ces étiologies peuvent aussi se combiner pour déclencher une EA BPCO. Néanmoins, près d'un tiers des EA BPCO restent sans cause retrouvée.

### Infections

Les principaux agents infectieux viraux et bactériens responsables d'EA BPCO sont listés dans le [Tableau 1](#) [1,2].

### Infections virales

Les données sur la responsabilité des virus dans les EA BPCO évoluent progressivement. Ainsi, de nouvelles techniques d'analyse virale, notamment la PCR multiplex, permettent la détection de virus qui n'étaient pas retrouvés ou étaient inconnus jusqu'alors. Toutefois, le fait de détecter un pathogène en PCR n'est pas synonyme de sa responsabilité dans la maladie étudiée, comme avec *Pneumocystis jirovecii* par exemple. Il faut donc être très critique dans l'interprétation des résultats microbiologiques actuels.

<sup>☆</sup> Texte issu des recommandations de la Société de pneumologie de langue française « Prise en charge des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) », A. Champ épidémiologique.

Adresse e-mail : [stephane.jouneau@chu-rennes.fr](mailto:stephane.jouneau@chu-rennes.fr)

**Tableau 1** Principaux agents infectieux responsables d'EA BPCO [1,2].

Virus	Rhinovirus	
	Parainfluenzae virus	
	Influenzae virus	
	Virus respiratoire syncytial	
	Coronavirus	
	Adénovirus	
	Métapneumovirus humain	
	Bactéries	<i>Haemophilus influenzae</i>
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
		<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (BPCO sévères)	
	Autres bactéries : <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Haemophilus haemolyticus</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	

Les EA BPCO sont plus fréquentes en hiver [niveau de preuve A], période où les infections virales des voies aériennes supérieures (VAS) sont les plus fréquentes [niveau de preuve A] [3–6].

Les rhinovirus sont les plus fréquemment rencontrés dans les EA BPCO, suivis des coronavirus, des virus influenzae et parainfluenzae, des adénovirus, du virus respiratoire syncytial (VRS) [niveau de preuve C] [5,7–11].

Selon les études, les virus pourraient être responsables de près de la moitié (22 à 56 %) des EA BPCO [niveau de preuve C] [7–9,11]. Jusqu'à 51–64 % des EA BPCO sont associées à une rhinopharyngite (« rhume ») [niveau de preuve C] [10,11].

Il semblerait que les exacerbations liées à des virus soient plus longues (13 jours) que les EA BPCO non déclenchées par des infections virales (6 jours) [niveau de preuve C] [10]. De même, les EA BPCO associées à une rhinopharyngite seraient plus longues (13,4 jours) que les EA BPCO non associées à une rhinopharyngite (9,8 jours) [niveau de preuve C] [4].

À l'inverse des études européennes et américaines, toutes concordantes, une étude asiatique apporte des résultats différents [9]. En effet, les auteurs ne retrouvent pas de différence en termes de durée d'hospitalisation entre EA BPCO d'origine virale ou non (5 jours), le pic hivernal d'infection virale n'est pas observé et les rhinovirus ne sont qu'en 3<sup>e</sup> position derrière les virus influenzae et coronavirus. Ces différences sont peut-être dues à l'analyse des aspirations nasopharyngées sans recours à des prélèvements des voies aériennes inférieures (VAI). Néanmoins, les auteurs rapportaient une durée de séjour plus longue chez les patients avec PCR et culture virale positive comparés aux patients avec seulement la PCR virale positive.

Le virus influenzae semble bien responsable d'EA BPCO car une méta-analyse a montré que la vaccination antigrippale diminuait significativement les EA BPCO [niveau de preuve A] [12].

Concernant le VRS, il semble que le virus puisse persister chez les patients après un épisode d'EA BPCO et il serait alors associé à une inflammation endobronchique persistante et à un déclin accéléré du VEMS [13].

Décrits plus récemment, les métapneumovirus humains A et B ont également été retrouvés chez des patients hospitalisés pour EA BPCO [14–16]. Il s'agit d'études avec de

faibles effectifs (45 à 86 patients), le métapneumovirus humain était retrouvé dans les écouillons nasopharyngés des patients hospitalisés pour EA BPCO (8–12 %) [14,16] ou dans les expectorations des patients en exacerbation (18 %) [15].

Dans un modèle humain d'infection à rhinovirus (HRV), 60 % des patients atteints de BPCO présentaient une infection bactérienne 9 à 15 jours après l'infection virale, principalement à *Haemophilus influenzae* issu du microbiote préexistant [niveau de preuve C] [17,18]. Les auteurs rapportaient une augmentation de l'élastase du neutrophile et une diminution des peptides antimicrobiens avec activité antiprotéasique (SLPI et elafin) chez les patients BPCO avec infection bactérienne secondaire. Une autre étude a montré que les patients ayant une EA BPCO avec co-infection rhinovirus–bactérie (surtout avec *H. influenzae*) présentaient une chute plus importante du VEMS ainsi que des symptômes plus sévères [19]. Ces résultats étaient confirmés dans une étude prospective monocentrique incluant 64 patients [20]. Les auteurs retrouvaient une fonction respiratoire plus altérée et une durée d'hospitalisation plus longue lors des EA BPCO avec co-infection virus–bactérie ( $n=16$ ) comparées aux EA BPCO avec bactérie seule ( $n=19$ ), virus seul ( $n=15$ ) ou lorsqu'aucun agent infectieux retrouvé ( $n=14$ ) [niveau de preuve D]. Cette surinfection bactérienne secondaire a été confirmée dans une autre étude observationnelle de l'équipe de Wedzicha, 73 % des patients avec EA BPCO et prélèvement respiratoire positif à rhinovirus mais sans bactérie à j0 devenait positif en recherche bactérienne à j14 [21].

## Infections bactériennes

Les bactéries pyogènes telles que *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* et *P. aeruginosa* peuvent coloniser les VAI des patients atteints de BPCO à l'état stable [niveau de preuve A] [22,23]. Retrouver ces bactéries lors d'une EA BPCO rend donc plus difficile leur imputabilité dans la genèse de l'exacerbation [2].

La purulence, ou la majoration de la purulence de l'expectoration lors d'une EA BPCO semble être le meilleur marqueur d'une origine bactérienne de cette exacerbation [niveau de preuve C] [24–27].

Concernant l'évaluation de la purulence des expectorations, celle-ci est le plus souvent réalisée par le patient lui-même. Il s'agissait du meilleur facteur prédictif de la présence de bactéries dans les prélèvements respiratoires dans l'étude de Soler et al. (OR=27, IC 95 % 4,6–60,7 ;  $P=0,0001$ ) [25]. Néanmoins, la qualification de la purulence par le médecin (voire un autre professionnel de santé) serait supérieure à l'auto-appréciation par le patient selon Daniels et al. : OR de présence de bactéries=9,8 pour médecin contre 1,7 pour le patient [28]. Certaines équipes utilisent une « palette » de couleur pour définir la purulence de l'expectoration [28,29].

Grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire, plusieurs études ont montré que l'acquisition d'une nouvelle souche bactérienne était un facteur de risque de développer une EA BPCO [niveau de preuve C] [30]. Dans une étude prospective, Sethi et al. ont génotypé les bac-

**Tableau 2** Principales études s'intéressant au lien entre pollution et EA BPCO.

	PM10/PM2.5	O <sub>3</sub>	CO	Fumée noire	NO <sub>x</sub>	SO <sub>x</sub>
Medina-Ramon et al., 2006 [50]	+1,47 % (PM10, saison chaude) <sup>a</sup>	+0,27 %				
Zanobetti et al., 2000 [49]	+2,5 % (PM10) <sup>a</sup>					
Dominici et al., 2006 [51]	+1,61 % (PM2.5) <sup>a</sup>					
Anderson et al., 1997 <sup>b</sup> [45]	1,02 (PM10 et PM2.5)	1,04		1,04	1,02 (NO <sub>2</sub> )	1,02 (SO <sub>2</sub> )
Fusco et al., 2000 <sup>c</sup> [47]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet	+2,8 %		+2,5 % (NO <sub>2</sub> )	Pas d'effet (SO <sub>2</sub> )
Sauerzapf et al., 2009 [48]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet	1,018		1,170 (NO) 1,22 (NO <sub>2</sub> ) 1,093 (NO <sub>x</sub> )	
Ko et al., 2007 <sup>a</sup> [46]	1,024 (PM10) 1,031 (PM2.5)	1,034			1,026 (NO <sub>2</sub> )	1,007 (SO <sub>2</sub> )
Arbex et al., 2006 <sup>c</sup> [54]	+19 % (PM10 sur 6 jours)	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet	+16 % (SO <sub>2</sub> sur 6 jours)
Stieb et al., 2009 [55]	Pas d'effet (PM10 et PM2.5)	Pas d'effet	Pas d'effet		Pas d'effet (NO <sub>2</sub> )	Pas d'effet (SO <sub>2</sub> )
Peacock et al., 2011 <sup>c</sup> [56]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet		Pas d'effet	Pas d'effet (NO <sub>2</sub> )	Pas d'effet (SO <sub>2</sub> )

<sup>a</sup> Risque augmenté d'EA BPCO par augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup>.  
<sup>b</sup> Risque augmenté d'EA BPCO par augmentation de 50 µg/m<sup>3</sup>.  
<sup>c</sup> Risque augmenté d'EA BPCO par augmentation d'interquartile.

téries des ECBC de 81 patients atteints de BPCO suivis sur plus de 4 ans [30]. Ils ont montré qu'une nouvelle souche bactérienne d'*H. influenzae*, de *S. pneumoniae* ou de *M. catarrhalis* était retrouvée dans 33 % des ECBC obtenus lors d'une EA BPCO alors qu'une nouvelle souche n'était mise en évidence que dans 15 % des ECBC obtenus lors de visites sans exacerbation ( $p < 0,001$ , risque relatif [RR] d'EA BPCO = 2,15, IC 95 % 1,83–2,53) [niveau de preuve C]. Dans une 2<sup>e</sup> étude, la même équipe a montré que l'acquisition d'une nouvelle souche de *P. aeruginosa* était plus fréquemment associée à une EA BPCO (42,6 %) qu'en l'absence d'isolement de ce germe (18 %,  $p < 0,0001$ ) [niveau de preuve C, prospective, mais monocentrique, observationnelle, faible effectif] [31]. Toutefois, ces données ne signifient pas forcément que la bactérie est directement responsable de l'EA BPCO car toutes les EA BPCO ne sont pas associées à l'acquisition d'une nouvelle souche bactérienne, et surtout, toutes les acquisitions de nouvelle souche bactérienne ne sont pas associées à une EA BPCO [2].

Par ailleurs, les bactéries atypiques telles que *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Legionella pneumophila* pourraient également être incriminées dans la genèse d'EA BPCO [niveau de preuve D] [10,32–35]. Les études sont toutefois contradictoires : si les études les plus anciennes, basées sur des tests sérologiques et/ou les cultures bactériennes [32,33,36–40], semblent montrer un rôle pathogène des bactéries atypiques lors des EA BPCO ; les études les plus récentes, basées sur la biologie moléculaire [41–43], sont-elles négatives.

## Pollution

Les patients semblent présenter plus d'EA BPCO et d'hospitalisations lors des pics de pollution [niveau de preuve A] [2,44]. Plusieurs polluants sont incriminés : les particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10 et PM2.5), l'ozone (O<sub>3</sub>), le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) [44]. Les principales études sont résumées dans le Tableau 2 [45–51].

Certaines études sont plus difficiles à analyser car elles mélangent les hospitalisations pour asthme et BPCO [52].

Les études qui se sont intéressées aux interactions pollutions–passages aux urgences pour BPCO présentent des résultats discordants. Une étude espagnole (Barcelone) montrait que les passages aux urgences pour EA BPCO augmentaient avec les concentrations de SO<sub>2</sub>, fumées noires et de CO [53]. De même, à Sao Paulo (Brésil), les passages aux urgences pour BPCO étaient augmentés de 16 % pour chaque augmentation d'interquartile de PM10 et SO<sub>2</sub> (respectivement 28,3 µg/m<sup>3</sup> et 7,8 µg/m<sup>3</sup>) [54]. À l'inverse, une étude canadienne colligeant près de 400 000 passages aux urgences dans 14 hôpitaux n'a pas retrouvé d'effet des différents polluants ci-dessus sur les passages aux urgences pour BPCO [55].

Il n'y a pas de données sur les consultations auprès des médecins généralistes et les pics de pollution [44]. Récemment, une étude londonienne a montré une augmentation des symptômes respiratoires des patients atteints de BPCO lors des augmentations de polluants (PM10, fumée noire, NO<sub>2</sub>) mais l'absence de lien avec les EA BPCO [56].

**Tableau 3** Principaux diagnostics différentiels d'une EA BPCO (référence : NICE 2010).

Embolie pulmonaire  
Œdème pulmonaire cardiogénique  
Pneumonie aiguë communautaire  
Pneumothorax  
Cancer  
Épanchement pleural

Enfin, il faut noter que les preuves d'effets des polluants sur les EA BPCO sont principalement basées sur des associations temporelles sans preuve d'un lien direct [44]. Toutefois, de nombreuses données *in vitro* montrent des effets pro-inflammatoires et pro-oxydants des polluants sur les cellules épithéliales bronchiques et l'endothélium [57–62].

Ces études sont synthétisées dans le [Tableau 2](#).

## Arrêt des traitements de fond

Il a été suggéré que près de la moitié des patients ne prenaient pas leurs traitements de fond [63], et donc pourraient en perdre le bénéfice en termes de réduction de la fréquence des EA BPCO. L'observance des patients dépendrait des différentes thérapeutiques utilisées, du sevrage tabagique, des différentes voies d'administration et dispositifs d'inhalation prescrits [64]. Les patients non observants au(x) traitement(s) de fond de leur BPCO consultaient plus souvent (MG, urgences, pneumologues) que les patients observants (+2 %) [65] et présentaient plus d'hospitalisations (RR d'hospitalisation si bonne utilisation des traitements=0,88) [66]. La non-observance des traitements de fond de leur BPCO pourrait donc constituer un facteur déclenchant des exacerbations de BPCO [niveau de preuve C].

## Inconnu

Enfin, la cause ou le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans 25–30 % des cas [niveau de preuve A]. Sont parfois incriminés les médicaments sédatifs (anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs, morphiniques), les anti-tussifs, les infections extra-respiratoires (par le biais du syndrome infectieux général), les traumatismes thoraciques et tassements vertébraux, la chirurgie thoracique ou abdominale. Bien entendu, comme détaillé ci-dessus, lorsque la cause de l'EABPCO est inconnue, cela signifie qu'aucune infection n'a été retrouvée, qu'aucun pic de pollution n'a été annoncé ou déclaré. L'arrêt du traitement de fond peut être nié par le patient. Enfin, le diagnostic différentiel d'une EA BPCO ([Tableau 3](#), chapitre dédié ci-dessous) n'entraîne pas systématiquement la réalisation d'un angioscanner thoracique ou d'une échocardiographie.

## Conclusion

Au final, les infections, virales et bactériennes semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EA BPCO.

Les autres étiologies sont représentées par la pollution et l'arrêt des traitements de fond. Toutes ces étiologies peuvent aussi se combiner pour déclencher une EA BPCO. Néanmoins, près d'un tiers des EA BPCO reste actuellement sans cause retrouvée.

## Financement

L'actualisation des recommandations sur la BPCO est financée par la SPLF, promoteur de l'opération, sur ses fonds propres.

## Déclaration de liens d'intérêts

Tous les membres du Comité d'organisation, du Groupe de travail et du Groupe de lecture ont renseigné un formulaire de déclaration d'intérêts. Ces déclarations sont publiques et disponibles au siège de la SPLF.

## Références

- [1] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355–65.
- [2] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786–96.
- [3] Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:844–9.
- [4] Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:846–52.
- [5] Greenberg SB, Allen M, Wilson J, et al. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167–73.
- [6] Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the prevention of exacerbations with tiotropium in COPD trial. *Chest* 2013;143:711–9.
- [7] Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37–42.
- [8] Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115:272–7.
- [9] Ko FW, Ip M, Chan PK, et al. Viral etiology of acute exacerbations of COPD in Hong Kong. *Chest* 2007;132:900–8.
- [10] Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677–83.
- [11] Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618–23.
- [12] Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
- [13] Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and fev1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:871–6.

- [14] Martinello RA, Esper F, Weibel C, et al. Human metapneumovirus and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2006;53:248–54.
- [15] Perotin JM, Dury S, Renois F, et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol* 2013;85:866–73.
- [16] Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010;138:896–904.
- [17] Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1117–24.
- [18] Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224–31.
- [19] Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;129:317–24.
- [20] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114–21.
- [21] George SN, Garcha DS, Mackay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2014;44:87–96.
- [22] Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759–64.
- [23] Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012;67:1075–80.
- [24] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638–45.
- [25] Soler N, Agusti C, Angrill J, et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:29–35.
- [26] Miravittles M, Moragas A, Hernandez S, et al. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013;144:1571–7.
- [27] Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1354–60.
- [28] Daniels JM, De Graaff CS, Vlaspolder F, et al. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:583–8.
- [29] Allegra L, Blasi F, Diano P, et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:742–7.
- [30] Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–71.
- [31] Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:853–60.
- [32] Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349–53.
- [33] Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of copd. *Eur Respir J* 2002;19:392–7.
- [34] Beaty CD, Grayston JT, Wang SP, et al. *Chlamydia pneumoniae*, strain twar, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1408–10.
- [35] Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, et al. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997;46:959–64.
- [36] Karnak D, Beng-Sun S, Beder S, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2001;95:811–6.
- [37] Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:1–6.
- [38] Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:698–704.
- [39] Lieberman D, Dvoskin B, Lieberman DV, et al. Serological evidence of acute infection with the chlamydia-like microorganism *Simkania negevensis* (z) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:307–9.
- [40] Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19–22.
- [41] Diederer BM, Van Der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:240–4.
- [42] Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498–505.
- [43] Seemungal TA, Wedzicha JA, Maccallum PK, et al. *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57:1087–8 [author reply 88–9].
- [44] Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:395–401.
- [45] Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064–71.
- [46] Ko FW, Tam W, Wong TW, et al. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax* 2007;62:780–5.
- [47] Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;17:1143–50.
- [48] Sauerzapf V, Jones AP, Cross J. Environmental factors and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease in a rural country of England. *J Epidemiol Commun Health* 2009;63:324–8.
- [49] Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2000;108:1071–7.
- [50] Medina-Ramon M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and pm10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study. *Am J Epidemiol* 2006;163:579–88.
- [51] Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127–34.
- [52] Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from aphea 2 project. Air pollution and health: a European approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860–6.
- [53] Sunyer J, Anto JM, Murillo C, et al. Effects of urban air pollution on emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 1991;134:277–86 [discussion 87–9].

- [54] Arbex MA, De Souza Conceicao GM, Cendon SP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Commun Health* 2009;63:777–83.
- [55] Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, et al. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: a multi-city time-series analysis. *Environ Health* 2009;8:25.
- [56] Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591–6.
- [57] Corradi M, Alinovi R, Goldoni M, et al. Biomarkers of oxidative stress after controlled human exposure to ozone. *Toxicol Lett* 2002;134:219–25.
- [58] Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, et al. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of non-atopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:287–94.
- [59] Gilmour PS, Rahman I, Donaldson K, et al. Histone acetylation regulates epithelial IL-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L533–40.
- [60] Risom L, Moller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res* 2005;592:119–37.
- [61] Wong TW, Lau TS, Yu TS, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med* 1999;56:679–83.
- [62] Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 1997;10:1023–31.
- [63] Bender BG. Non-adherence to copd treatment: what have we learned and what do we do next? *COPD* 2012;9:209–10.
- [64] Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008;63:831–8.
- [65] Toy EL, Beaulieu NU, Mchale JM, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105:435–41.
- [66] Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:201–10.