HAL
open science

Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO

Stéphane Jouneau

To cite this version:

Stéphane Jouneau. Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO. Revue des Maladies Respiratoires, 2017, 34 (4), pp.343-348. 10.1016/j.rmr.2017.03.005 . hal-01560278

HAL Id: hal-01560278

https://univ-rennes.hal.science/hal-01560278

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Recommandations de la SPLF pour la prise en charge des exacerbations de BPCO

Facteurs déclenchants des exacerbations de BPCO

Stéphane Jouneau

Auteur : Stéphane Jouneau

Affiliation : Service de pneumologie, Hôpital Pontchaillou, IRSET UMR 1085, Université de Rennes 1

Adresse : 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes

Standard : 02.99.28.24.78

Fax : 02.99.28.24.80

E mail : stephane.jouneau@chu-rennes.fr

Mots clés : infection, virus, bactérie, pollution, inconnue,

Texte court

- Les infections, virales et bactériennes, semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EA BPCO. Les infections virales sont majoritairement liées aux rhinovirus et au virus de la grippe. Les EA BPCO d'origine virale semblent plus longues que les EA d'autres étiologies. Parmi les bactéries responsables d'EA BPCO on retrouve principalement *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis*. Le *Pseudomonas aeruginosa* peut également entraîner une EA BPCO mais surtout chez les patients les plus sévères. Ces mêmes bactéries peuvent coloniser les voies aériennes inférieures des patients atteints de BPCO à l'état stable et donc leur présence endobronchique lors d'une EA BPCO rend difficile leur imputabilité dans la genèse de l'exacerbation. 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
- La deuxième cause d'EA BPCO est représentée par la pollution secondaire aux particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10 et PM2.5), à l'ozone (O3), au dioxyde de souffre (S02) et au dioxyde d'azote (NO2).
- L'arrêt des traitements de fond représente aussi une cause d'EA BPCO. Toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EA BPCO.
- Enfin, près d'un tiers des EA BPCO restent sans cause retrouvée.

Texte long et argumenté avec bibliographie.

Il existe différents facteurs déclenchants des 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.

1. Infections

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

1.1 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.

Les EA BPCO sont plus fréquentes en hiver [niveau de preuve = fort], période où les infections virales des voies aériennes supérieures (VAS) sont les plus fréquentes [niveau de preuve = fort] [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 = faible] [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 = faible] [7-9,11]. Jusqu'à 51 – 64% des EA BPCO sont associées à une rhinopharyngite (« rhume ») [niveau de preuve = faible] [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 = faible] [10]. De même, les EA BPCO associées à un rhinopharyngite seraient plus longues (13,4 jours) que les EA BPCO non associées à un rhinopharyngite (9,8 jours) [niveau de preuve = faible] [4].

A 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 3ème 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 positives 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 = fort] [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 humain 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 écouvillons

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 surinfection bactérienne 9 à 15 jours après l'infection, principalement à *H. influenzae* issu du microbiote préexistant [niveau de preuve = faible] [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 surinfection 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 = très faible, monocentrique, très peu de patients]. 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 positifs en recherche bactérienne à J14 [21].

1.2 Infections bactériennes

Les bactéries pyogènes telles que *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* et *Pseudomonas aeruginosa* peuvent coloniser les VAI des patients atteints de BPCO à l'état stable [niveau de preuve = fort] [22,23]. Retrouver ces bactéries lors d'une EA BPCO rend donc 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 = faible] [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 coll. (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 coll. : 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 = faible] [30]. Dans une étude prospective, Sethi et coll. ont génotypé les bactéries des ECBC de 81 patients atteints de BPCO suivis sur plus de 4 ans [30]. Ils ont montré qu'une nouvelle souche bactérienne d'*Haemophilus influenzae,* de *Streptococcus pneumoniae* ou de *Moraxella 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 = faible]. Dans une 2ème étude, la même équipe a montré que l'acquisition d'une nouvelle souche de *Pseudomonas 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 = faible, 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 *Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* et *Legionella pneumophila* pourraient également être incriminées dans la genèse d'EA BPCO [niveau de preuve = très faible] [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.

2. Traitements néfastes

Les benzodiazépines et autres hypnotiques peuvent être responsables d'EABPCO. Une récente étude Taïwanaise retrouve un risque (OR) de complications respiratoires (pneumonie, EABPCO, détresse respiratoire et arrêt cardio-respiratoire) multiplié par 12 pour les utilisateurs de benzodiazépines et multiplié par 10,5 pour les utilisateurs d'autres hypnotiques [44].

De même il est classique de rapporter le risque de décompensation hypercapnique des patients atteints de BPCO traités par antitussifs, oxygénothérapie fort débit, morphiniques et morphinomimétiques (réf ??).

3. Pollution

Les patients semblent présenter plus d'EA BPCO et d'hospitalisations lors des pics de pollution [niveau de preuve = fort] [2,45]. Plusieurs polluants sont incriminés : les particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10 et PM2.5), l'ozone (O3), le dioxyde de souffre (S02) et le dioxyde d'azote (NO2) [45]. Les principales études sont résumées dans le tableau [46-52].

Certaines études sont plus difficiles à analyser car elles mélangent les hospitalisations pour asthme et BPCO [53].

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 SO2, fumées noires et de CO [54]. De même, à Sao Paulo (Brésil), les passages aux urgences pour BPCO étaient augmentés de 16% pour chaque augmentation d'interquartile de PM10 et SO2 (respectivement 28,3 µg/m3 et 7,8 µg/m3) [55]. A 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 [56].

Il n'y a pas de données sur les consultations auprès des médecins généralistes et les pics de pollution [45]. Récemment, une étude londonienne a montré une augmentation des symptômes respiratoires des patients atteints de BPCO lors des augmentations de polluants (PM10, fumée noire, NO2) mais l'absence de lien avec les EA BPCO [57].

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 [45]. Toutefois, de nombreuses données *in vitro* montrent des effets pro-inflammatoires et pro-oxydants des polluants sur les cellules épithéliales bronchiques et l'endothélium [58-63].

Ces études sont synthétisées dans le tableau 2.

4. Arrêt des traitements de fond

Il a été suggéré que près de la moitié des patients ne prenaient pas leurs traitements de fond [64], 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 [65]. Les patients non-observants au(x) traitement(s) de fond de leur BPCO consultaient plus

souvent (MG, urgences, pneumologues) que les patients observants (+ 2%) [66] et présentaient plus d'hospitalisations (RR d'hospitalisation si bonne utilisation des traitements = 0,88) [67]. La non-observance des traitements de fond de leur BPCO pourrait donc constituer un facteur déclenchant des exacerbations de BPCO [niveau de preuve = faible].

5. Inconnu

Enfin, la cause ou le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans 25 – 30 % des cas [niveau de preuve = fort]. Bien entendu, comme détaillé ci-dessus, 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 restent actuellement sans cause retrouvée.

Bibliographie

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, Wedzicha JA. 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, Perera WR, Wedzicha JA. 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, Atmar RL. 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, Kogler H, Schmidt H, Beeh KM, Glaab T. 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, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: A case-control study. *Thorax*. 2003;58:37-42

8. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 2003;115:272-7

9. Ko FW, Ip M, Chan PK, Chan MC, To KW, Ng SS, Chau SS, Tang JW, Hui DS. Viral etiology of acute exacerbations of copd in hong kong. *Chest*. 2007;132:900-8

10. 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;16:677-83

11. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. 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, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD002733

13. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. 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, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Human metapneumovirus and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of infection*. 2006;53:248-54

15. Perotin JM, Dury S, Renois F, Deslee G, Wolak A, Duval V, De Champs C, Lebargy F, Andreoletti L. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot prospective study. *Journal of medical virology*. 2013;85:866-73

16. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, Sarasin F, Thomas Y, Janssens JP, Rutschmann OT. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and copd exacerbations. *Chest*. 2010;138:896-904

17. Mallia P, Footitt J, Sotero R, Jepson A, Contoli M, Trujillo-Torralbo MB, Kebadze T, Aniscenko J, Oleszkiewicz G, Gray K, Message SD, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM, Papi A, Stanciu LA, Elkin SL, Kon OM, Johnson M, Johnston SL. 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. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, Trujillo-Torralbo MB, Elkin S, Kon OM, Cookson WO, Moffatt MF, Johnston SL. 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, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. 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, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. 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, Patel AR, Singh R, Sapsford RJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Human rhinovirus infection during naturally occurring copd exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44:87-96

22. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. 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, Mackay AJ, Goldring JJ, Donaldson GC, Mchugh TD, Wedzicha JA. 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, Hill SL. 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, Puig De La Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:29-35

26. Miravitlles M, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate copd that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144:1571-7

27. Miravitlles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. 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, Snijders D, Jansen HM, Boersma WG. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16:583-8

29. Allegra L, Blasi F, Diano P, Cosentini R, Tarsia P, Confalonieri M, Dimakou K, Valenti V. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2005;99:742-7

30. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. 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, Lobbins P, Grove L, Cai X, Sethi S. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:853-60

32. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Colpan N. 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, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Boldur I. 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, Kuo CC, Reto CS, Martin TR. Chlamydia pneumoniae, strain twar, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease.* 1991;144:1408-10

35. Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, Snijder RJ, Van Den Bosch JM, Van Helden HP, Verbrugh HA. Diagnosis of chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and elisa. *Journal of medical microbiology.* 1997;46:959-64

36. Karnak D, Beng-Sun S, Beder S, Kayacan O. Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (copd). *Respiratory medicine.* 2001;95:811-6

37. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, Ohana B, Lazarovich Z, Boldur I. Serological evidence of mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of copd. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2002;44:1-6

38. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of 250 hospitalizations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2001;20:698-704

39. Lieberman D, Dvoskin B, Lieberman DV, Kahane S, Friedman MG. Serological evidence of acute infection with the chlamydia-like microorganism simkania negevensis (z) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2002;21:307-9

40. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, Chiodo F, Fasoli A, Allegra L. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of copd. *Eur Respir J.* 1993;6:19-22

41. Diederen BM, Van Der Valk PD, Kluytmans JA, Peeters MF, Hendrix R. 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, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. 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, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and copd exacerbation. *Thorax*. 2002;57:1087-8; author reply 88-9

44. Chung WS, Lai CY, Lin CL, Kao CH. Adverse respiratory events associated with hypnotics use in patients of chronic obstructive pulmonary disease: A population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1110

45. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17:395-401

46. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, Bacharova L, Schwartz J, Katsouyanni K. 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

47. Ko FW, Tam W, Wong TW, Chan DP, Tung AH, Lai CK, Hui DS. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in hong kong. *Thorax*. 2007;62:780-5

48. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arca M, Perucci CA. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in rome, italy. *Eur Respir J*. 2001;17:1143-50

49. Sauerzapf V, Jones AP, Cross J. Environmental factors and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease in a rural county of england. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63:324-8

50. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environmental health perspectives*. 2000;108:1071-7

51. 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. *American journal of epidemiology*. 2006;163:579-88

52. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, Mcdermott A, Zeger SL, Samet JM. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295:1127-34

53. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J, Katsouyanni K. 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

54. Sunyer J, Anto JM, Murillo C, Saez M. Effects of urban air pollution on emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of epidemiology*. 1991;134:277-86; discussion 87-9

55. Arbex MA, De Souza Conceicao GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moyses EP, Santiago SL, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63:777-83

56. Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, Leech JA. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: A multi-city time-series analysis. *Environmental health : a global access science source*. 2009;8:25

57. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, Wedzicha JA. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with copd. *Thorax*. 2011;66:591-6

58. Corradi M, Alinovi R, Goldoni M, Vettori M, Folesani G, Mozzoni P, Cavazzini S, Bergamaschi E, Rossi L, Mutti A. Biomarkers of oxidative stress after controlled human exposure to ozone. *Toxicology letters*. 2002;134:219-25

59. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107:287-94

60. Gilmour PS, Rahman I, Donaldson K, Macnee W. Histone acetylation regulates epithelial il-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2003;284:L533-40

61. Risom L, Moller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutation research*. 2005;592:119-37

62. Wong TW, Lau TS, Yu TS, Neller A, Wong SL, Tam W, Pang SW. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in hong kong. *Occupational and environmental medicine*. 1999;56:679-83

63. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chemical research in toxicology*. 1997;10:1023-31

64. Bender BG. Nonadherence to copd treatment: What have we learned and what do we do next? *Copd*. 2012;9:209-10

65. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in copd. *Thorax*. 2008;63:831-8

66. Toy EL, Beaulieu NU, Mchale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of copd: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory medicine*. 2011;105:435-41

67. Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T, Dalal AA, Bryant-Comstock L. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a medicare population. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2012;10:201-10

Tableaux

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	*Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Moraxella catarrhalis* *Pseudomonas aeruginosa* (BPCO sévères) Autres bactéries : *Enterobacteriaceae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus.*

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

	PM10 / PM2.5	**O3**	**CO**	**Fumée noire**	**NOx**	**SOx**
Medina-Ramon 2006 [51]	+1,47% (PM10, saison chaude)*	+0,27%				
Zanobetti 2000 [50]	+2,5% (PM10)*					
Dominici 2006 [52]	+1,61% (PM2.5)*					
Anderson 1997[§] [46]	1,02 (PM10 et PM2.5)	1,04		1,04	1,02 (NO2)	1,02 (SO2)
Fusco 2000[#] [48]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet	+2,8%		+2,5% (NO2)	Pas d'effet (SO2)
Sauerzapf 2009 [49]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet	1,018		1,170 (NO) 1,22 (NO2) 1,093 (NOx)	
Ko 2007* [47]	1,024 (PM10) 1,031 (PM2.5)	1,034			1,026 (NO2)	1,007 (SO2)
Arbex 2006[#] [55]	+19% (PM10 sur 6 jours)	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet	+16% (S02 sur 6 jours)
Stieb 2009 [56]	Pas d'effet (PM10 et PM2.5)	Pas d'effet	Pas d'effet		Pas d'effet (NO2)	Pas d'effet (SO2)
Peacock 2011[#] [57]	Pas d'effet (PM10)	Pas d'effet		Pas d'effet	Pas d'effet (NO2)	Pas d'effet (SO2)

Risque augmenté d'EA BPCO par : * : augmentation de 10 µg/m3 ; [§] : augmentation de 50 µg/m3 ; [#] : augmentation d'interquartile ; ** : augmentation de 1 mg/m3.

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

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