

Mise au point

Antibiothérapie et exacerbation des bronchopneumopathies chroniques obstructives

Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

S. Nouira *, S. Marghli, F. Abroug

Service de réanimation médicale, hôpital Fattouma-Bourguiba, Monastir, 5000 Tunisie

Résumé

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie singulière à bien des titres. Elle l'une des maladies les plus fréquentes de part le monde ; elle évolue progressivement vers l'aggravation souvent précipitée par des épisodes d'exacerbation. L'exacerbation est fréquemment prise en charge par le généraliste mais, en cas de gravité, elle nécessite l'hospitalisation parfois en service de réanimation. Il n'y a pas de critères objectifs pour définir l'exacerbation. Les trois critères d'Anthonisen (augmentation du volume et de la purulence des expectorations, majoration de la dyspnée) sont actuellement à la base de la définition courante. L'exacerbation est dite de type 1 quand elle associe les trois critères ensemble, de type 2 quand elle associe deux des trois critères et de type 3 quand il existe un seul critère. Le problème de l'antibiothérapie n'est pas résolu définitivement, cependant il y a de plus en plus de preuves en faveur de l'utilisation des antibiotiques notamment pour les exacerbations dans lesquelles il y a au moins deux des trois critères d'Anthonisen ou bien les exacerbations nécessitant une ventilation mécanique. La stratification en fonction de la comorbidité et de la sévérité du syndrome obstructif permet d'identifier les patients à haut risque et choisir l'antibiotique adapté à la résistance des germes. Les germes habituels comme *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* restent prédominants chez les patients à risque modéré ; un traitement à base d'amoxicilline-acide clavulanique ou de macrolides de seconde génération ou les nouvelles quinolones semble être le plus approprié et le plus efficace. Chez ces patients, l'utilisation d'antibiotiques classiques comme l'amoxicilline n'est pas préconisée compte tenu du haut niveau de résistance bactérienne. Chez les patients plus âgés et ayant un degré de morbidité et d'obstruction bronchique sévère, à côté de la flore habituelle d'autres germes à Gram négatif, comme les entérobactéries et les pseudomonas, sont fréquemment isolés ; la ciprofloxacine est probablement le traitement de choix. Dans l'avenir, il faut valider ces recommandations et cibler de façon plus objective les patients qui justifient une antibiothérapie et vérifier le bénéfice réel des nouveaux antibiotiques par rapport aux plus anciens.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is common and has an increasing worldwide prevalence. Patients with COPD may experience several acute exacerbations of their disease. These are usually treated by general practitioners, although severe exacerbations must lead to intensive care. The most commonly used definition of an acute exacerbation of COPD is a subjective increase of dyspnea, sputum volume and/or purulence, according to Anthonisen's criteria. Although the role of infection in exacerbation of COPD remains controversial and incompletely understood, there is an increasing evidence that patients with severe episodes such as those requiring mechanical ventilation and those with at least two of the three cardinal symptoms of exacerbation should undergo antibiotic therapy. Stratification of patients into risk categories can identify high-risk patients and allow targeted antimicrobial therapy, particularly at resistant organisms. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* are the predominant organisms in patients with mild to moderate comorbidity and impairment of lung function. In this group of patients resistance to β -lactams antibiotics such as ampicillin is high and treatment with antibiotics such as amoxicillin-clavulanic acid, or second generation macrolide, or new quinolones are expected to be cost-effective. In older patients with severe comorbidity and poor underlying lung function, beside the usual respiratory organisms, other Gram-negative organisms, including Enterobacteriaceae and Pseudomonas species, are frequent. For this group, quinolones such as

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Semir.nouira@rns.tn (S. Nouira).

ciprofloxacin are probably the most suitable agents. In the future, we will need more prospective studies to corroborate and validate the current guidelines, in order to select patients who will really benefit from antibiotherapy and to determine if new antibiotics have significant clinical and economic advantages over standard ones.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; Exacerbation ; Antibiotiques

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Exacerbation; Antibiotics

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un état pathologique caractérisé par une limitation chronique des débits aériens et le plus souvent par une accélération du déclin du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) [1–3]. Les patients atteints de cette pathologie présentent des exacerbations caractérisées par l'apparition ou la majoration de la dyspnée, l'augmentation du volume et/ou la modification de l'aspect de l'expectoration. Ces trois critères définis par Anthonisen [4] sont largement retenus pour classer les exacerbations en trois types. L'exacerbation est de type 1 si les trois critères sont réunis, de type 2 si deux critères sont réunis et de type 3 si un seul critère est présent. La fréquence et la gravité de ces exacerbations sont un grand facteur de la morbidité et de mortalité associées à la BPCO [5–7].

La cause exacte des épisodes d'exacerbation n'est pas toujours identifiée, mais leurs caractéristiques suggèrent une infection aiguë des voies aériennes distales. La cause infectieuse n'est pas toujours facile à prouver parce que les patients atteints de BPCO sont fréquemment porteurs de germes dans leurs voies aériennes en dehors de toute exacerbation. On admet cependant que l'origine infectieuse est derrière une bonne moitié au moins de ces exacerbations. Ainsi, l'utilité de l'antibiothérapie systématique dans les exacerbations de BPCO demeure un sujet de controverse pour beaucoup de praticiens et experts.

1. Le rôle de l'infection

Les infections virales ainsi que les infections bactériennes des voies aériennes sont responsables d'une proportion importante d'exacerbations aiguës de BPCO. Tout le problème est de savoir dans quelle proportion ces micro-organismes sont isolés et quel est leur rôle dans l'exacerbation. Il convient dans ce cas de distinguer les patients ventilés mécaniquement et les patients non ventilés.

1.1. Chez les malades non ventilés mécaniquement

Des études longitudinales anciennes ont documenté par des sérologies ou par la culture des expectorations la présence des virus au cours des épisodes aigus à des taux de 2 à 50 fois plus élevés que ce qui est observé pendant les périodes stables [8–13]. L'infection virale serait impliquée dans environ 30 % des exacerbations des BPCO [14]. Le virus de

la grippe (*Myxovirus influenza*), les rhinovirus et le virus respiratoire syncytial sont les plus fréquemment retrouvés soit de façon isolée ou de façon associée à des bactéries.

Les bactéries sont aussi fortement incriminées dans les exacerbations des BPCO. La fréquence d'isolement de germes dans les crachats varie de 40 à 60 % des exacerbations. Trois espèces bactériennes sont fréquemment isolées : *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* et *Streptococcus pneumoniae* [15–17]. Leur responsabilité respective varie d'une étude à l'autre. Quand on fait une analyse composite des principales études consacrées à l'écologie bactérienne des exacerbations de BPCO, on retrouve *H. influenzae* en première place (28 %) devant *M. catarrhalis* et le Pneumocoque (Tableau 1).

Les germes atypiques sont signalés dans 5 à 10 % des exacerbations chez les patients non ventilés [18,19]. Il s'agit le plus souvent de *Chlamydia pneumoniae*. Dans une étude récente [20], il a été démontré une colonisation chronique fréquente (38 %) des voies aériennes par *C. pneumoniae* dont la présence est significativement associée à un syndrome obstructif plus sévère et une colonisation plus importante des voies aériennes par d'autres germes.

1.2. Chez les malades ventilés mécaniquement

Les prélèvements protégés au niveau des voies aériennes distales par la brosse télescopique ou les prélèvements par le lavage broncho-alvéolaire avec culture quantitative des germes ont été pour les patients ventilés mécaniquement une approche relativement nouvelle et plus précise du rôle que joue l'infection bactérienne dans les exacerbations des BPCO. L'étude de Fagon et al. [21] a été à ce titre la première à avoir utilisé des mesures quantitatives pour estimer la fréquence d'isolement de bactéries chez les patients ventilés mécaniquement pour une exacerbation de BPCO. Dans cette étude, il a été démontré qu'un patient sur deux environ est

Tableau 1
Fréquence des germes dans l'exacerbation de BPCO

	HI	HPI	Mora	SP	Staph	Entéro	Pyo
Minimum (%)	13	0	4	7	1	1	3
Maximum (%)	50	32	21	26	20	11	19
Moyenne (%)	28	12	15	12	7	4	8

BPCO : bronchopneumopathie obstructive, Min : minimum, Max : maximum, Moy : moyenne, HI : *Haemophilus influenzae*, HPI : *Haemophilus parainfluenzae*, Mora : *Moraxella catarrhalis*, SP : *Streptococcus pneumoniae*, Staph : Staphylocoque, Entéro : entérobactérie, Pyo : pyocyanique

Tableau 2

Fréquence des germes isolés par la brosse télescopique chez les malades présentant une exacerbation de BPCO et nécessitant la ventilation mécanique [21]

	Total	Concentrations (cfu)
Germes	%	$\geq 10^3$
• Bacilles à Gram négatif	64	48
<i>Haemophilus</i>	39	37
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7	7
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	7	–
Autres	11	4
• Cocci à Gram positif	36	27
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	16
Autres streptocoques	9	5
Autres	11	7

porteur d'un germe à une concentration $\geq 10^3$ CFU/ml dans 75 % des cas (Tableau 2), ce qui est à peu près similaire à ce qu'on trouve par l'analyse des crachats chez les patients non ventilés mécaniquement. Quand plusieurs méthodes diagnostiques sont utilisées (brosse protégée, aspiration trachéale, lavage broncho-alvéolaire et sérologies) un micro-organisme est mis en évidence dans 70 % des cas [22,23]. À côté des germes habituels isolés chez les malades non ventilés, on trouve chez les malades ventilés des entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* en plus grande nombre [22,24] (Tableau 2). *C. pneumoniae* est retrouvé dans 18 % des cas et les virus dans 16 % des cas [22]. Les infections virales et à *C. pneumoniae* sont concomitantes à des infections bactériennes dans la moitié des cas environ [22].

2. Problème de l'interprétation des données microbiologiques

Le rôle des virus dans la survenue de l'exacerbation aiguë de BPCO n'est pas clair. Pour certains l'isolement plus fréquent de virus au cours des exacerbations par rapport à l'état stable est une preuve de leur implication dans l'exacerbation [8–13]. Il y aurait entre virus et bactérie une interaction dans laquelle l'infection virale fait le lit de l'infection bactérienne en diminuant l'immunité locale [25]. Ainsi, dans la prise en charge des BPCO, la vaccination contre le virus de la grippe fait partie de certaines recommandations [1–3]. Pour d'autres, l'isolement de virus en dehors des exacerbations rend leur rôle moins important. En fait, peu de travaux ont étudié ce phénomène d'interaction. Dans une étude évaluant l'interaction entre virus et bactérie chez les BPCO, Smith et al. [26] ont montré que sur 102 prélèvements parmi 168 in-

fections virales diagnostiquées, *S. pneumoniae* ou *Haemophilus (influenzae* ou *parainfluenzae)* a été isolé simultanément et que la proportion de bactéries isolées est la même dans le groupe infection virale et le groupe sans infection virale. Gump et al. [8] ont aussi montré que la négativation des prélèvements (*S. pneumoniae* et *H. influenzae*) est la même, que l'exacerbation aiguë soit liée à l'infection virale ou non.

Le rôle joué par les bactéries est tout aussi problématique. La distinction entre infection et colonisation est encore loin d'être résolue. Ceux qui supportent l'hypothèse d'une colonisation bactérienne des voies aériennes se basent sur l'isolement des mêmes germes au cours des exacerbations et dans les périodes stables [8,21,26]. Les études se basant sur la culture des expectorations bronchiques sont limitées méthodologiquement par la méthode du prélèvement ; les sécrétions trachéobronchiques sont souvent contaminées au niveau de la sphère oropharyngée. En effet dans une étude récente comparant le lavage buccal chez 195 asthmatiques et bronchitiques chroniques et 157 sujets sains, Suchs et al. [27] ont identifié dans 25 % des lavages buccaux des deux groupes de patients, des micro-organismes potentiellement pathogènes. Par ailleurs l'hypothèse de l'infection bactérienne est fondée non seulement sur l'isolement de germes au niveau des voies aériennes distales en proportion plus élevée en exacerbation par rapport à l'état stable [20,23], mais aussi sur le nombre plus élevé de germes potentiellement pathogènes. Mais ceci n'est peut être pas suffisant pour établir le lien de causalité parce que la fréquence d'isolement de germes augmente également en fonction de la sévérité de la maladie de fond [28]. Comparer des patients en exacerbation à des patients en état stable pourrait être un biais dans ce cas de figure. L'idéal est de suivre les mêmes patients sur une période assez prolongée pour étudier les variations de l'écologie bactérienne pendant les exacerbations par rapport à l'état stable. Cependant même les études ayant adopté cette méthodologie n'ont pas permis de résoudre le problème puisque les résultats ont été discordants (Tableau 3). Utilisant la technique de typage génétique, Sethi et al. ont également démontré que les germes d'une même famille retrouvés pendant l'exacerbation ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux qui sont retrouvés à l'état stable [29]. Par ailleurs la discordance entre les résultats cliniques et les résultats bactériologiques est fréquente (Tableau 4). Même si d'une façon générale il a été démontré une bonne corrélation entre l'échec clinique et l'échec bactériologique [34]. Langan et al. [32], dans un essai thérapeutique utilisant l'amoxicilline, ont

Tableau 3

Fréquence d'isolement des germes en période stable et au cours d'exacerbations de BPCO

	n	Rythme (j)	Durée (ans)	Stable %	Exacerbation %	P
Fisher[30]	23	60	2	9	40	< 05
Mobbs[31]	137*	60	2	9,6	15,4	< 05
Gump [8]	25	14	4	60/30**	57/38**	NS
McHardy [13]	38	28	4	22	30	NS

Haemophilus influenzae* *H. Influenzae S. pneumoniae*

Tableau 4
Résultats cliniques et bactériologiques du traitement antibiotique des exacerbations de BPCO

		Succès Clinique %	Succès Bactériologique %	Sensibilité du germe %
Langan [32]	Grépaflouxacine	85	91,5	98
	Amoxicilline	85	83,1*	68
Habib M [33]	Lévofoxacine	92	94	98,1
	Céfaclor	92	87	77

* $p < 0,05$

obtenus 85 % de succès clinique et 83,1 % de succès bactériologique alors que seulement 68 % des germes sont sensibles à l'amoxicilline.

3. L'antibiothérapie

Pour ce qui est de la place de l'antibiothérapie dans les exacerbations aiguës des BPCO deux questions demeurent l'objet de controverses :

- Les antibiotiques sont-ils efficaces ?
- Quel antibiotique doit-on prescrire ?

3.1. Données actuelles

La plupart des référentiels actuels recommandent la prescription d'antibiotiques dans les exacerbations des BPCO [1–3]. Seulement toutes ces recommandations sont au mieux de grade B. En effet les essais thérapeutiques où le médicament contrôlé est un autre antibiotique (généralement un antibiotique classique) ne permettent pas de répondre à la question principale de l'utilité des antibiotiques ; leur but étant de démontrer une équivalence et non la supériorité d'un antibiotique par rapport à un autre [35–40]. Pour démontrer une supériorité (ce qui indirectement implique l'infection dans l'exacerbation), il faudrait inclure un grand échantillon de patients, chose impossible à réaliser en pratique. Pour ce qui est des essais thérapeutiques contre placebo, on dispose d'une méta-analyse récente incluant des études randomisées contrôlées [41]. Cinq essais thérapeutiques parmi un total de neuf inclus dans cette méta-analyse n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs dans les groupes traités par antibiotiques. Les résultats globaux de cette méta-analyse ont été favorables à l'antibiothérapie mais le bénéfice a été dans l'ensemble modeste. L'analyse de sous-groupes a montré que le bénéfice pourrait être cliniquement plus important pour les patients les plus graves (patients hospitalisés versus patients non hospitalisés). À ce résultat mitigé s'ajoute les limites méthodologiques de cette méta-analyse : échantillon faible (1021 patients), patients hétérogènes (ambulatoires : 847 patients, hospitalisés : 174 patients), ancienneté des études (la plus ancienne remonte à l'année 1957), antibiotiques utilisés et critères de jugement différents. L'étude d'Anthonisen et al. [4] est celle qui a certainement pesé le plus dans le résultat de la méta-analyse et dans l'opinion générale souvent favorable à l'antibiothérapie. Le message le plus important de l'étude d'Anthonisen est tout d'abord que l'utilisation des antibiotiques est supérieure à un placebo et

que l'antibiothérapie est significativement utile en particulier pour les patients de type 1. L'extrapolation des résultats de l'étude d'Anthonisen et de la méta-analyse aux patients de réanimation est difficile bien qu'on puisse assumer a priori que les patients de réanimation sont à classer automatiquement dans le type 1 de la classification d'Anthonisen. Les données à ce sujet sont rares voire absentes. Dans une récente étude prospective randomisée contrôlée et en double aveugle [42], Nouria et al. ont montré le bénéfice de l'administration de l'ofloxacine en dose unique à la dose de 400 mg par jour chez les patients présentant une exacerbation sévère de BPCO nécessitant le recours à la ventilation mécanique. Dans le groupe de patients assignés à recevoir l'antibiotique, le taux de mortalité hospitalière et la nécessité d'une antibiothérapie additionnelle ont été réduits par rapport au groupe contrôlé. Le recours à une antibiothérapie additionnelle a été constatée chez 6 et 35 % ($p < 0,01$) des patients respectivement du groupe traité par l'ofloxacine et le groupe contrôlé ; il a été motivé souvent pour traiter une pneumopathie nosocomiale. Comme le montre la Fig. 1 tous les décès sont survenus au delà du septième jour d'hospitalisation en réanimation. La durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ont aussi été réduites dans le groupe antibiotique. Ainsi il semble de plus en plus évident que l'antibiotique a une place considérable dans le traitement des exacerbations sévères de BPCO où l'infection bactérienne semble jouer un rôle important.

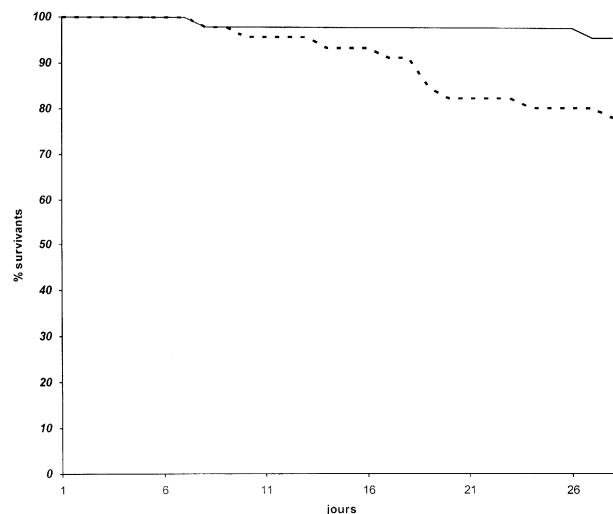


Fig. 1. Dans le groupe ofloxacine (trait continu) la mortalité hospitalière est significativement réduite par rapport au groupe placebo (trait discontinu) ($p = 0,01$). Tous les décès sont survenus après le 7^e jour d'hospitalisation.

Tableau 5
Classification des exacerbations des BPCO (47)

Caractéristiques des patients	non compliquée	compliquée	risque d'infection à <i>Pseudomonas</i>
Âge	tout âge	> 65 ans	> 65 ans
Exacerbations (n/an)	< 4	> 4	> 4
Comorbidité	aucune	oui	oui
VEMS	> 50 %	< 50 %	< 50 %
Autres			Infections bronchiques chroniques Utilisation fréquente d'antibiotiques Traitement par corticoïde

3.2. Schémas actuels de l'antibiothérapie

Dans la pratique courante l'antibiothérapie est largement prescrite dans les exacerbations de BPCO. Aux États-Unis comme en France, plus de 90 % des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement en cas d'exacerbation de BPCO [43,44]. Cette proportion serait plus faible en Angleterre et au Canada où l'abstention thérapeutique s'étend parfois aux exacerbations de type 1 d'Anthonisen [45,46]. Depuis quelques années une stratégie d'antibiothérapie commence à se dessiner ; elle consiste à sélectionner les patients, les classer en groupes et puis proposer un antibiotique ou une liste d'antibiotiques pour chaque groupe. Cette sélection se base sur la classification d'Anthonisen combinée à une autre classification proposée par la Canadian Thoracic Society [47]. Cette dernière distingue les BPCO en trois classes selon leur sévérité : non compliquée, compliquée et classe à risque pour les surinfections à *Pseudomonas* (Tableau 5).

La première règle de cette sélection est que les patients ayant un seul critère de la classification d'Anthonisen ne devraient pas recevoir d'antibiotique et que seulement les patients de type 1 et 2 peuvent en bénéficier. Le choix de l'antibiotique à prescrire sera ensuite fonction de la sévérité et la nature de la BPCO (classification canadienne). Dans la classe des exacerbations de BPCO non compliquée, les antibiotiques de choix sont les nouveaux macrolides (azithromycine, clarithromycine) ou bien les nouvelles céphalosporines (cefepodoxime, céfuroxime). La doxycycline pourrait être une alternative thérapeutique. Pour les exacerbations de BPCO de la classe compliquée, les antibiotiques de choix sont l'association amoxicilline-acide clavulanique et les nouvelles fluoroquinolones avec en chef de file la lévofloxacine. Enfin, dans la classe à risque d'infection à pyocyanique, la ciprofloxacine est l'antibiotique de choix, c'est le seul anti-pyocyanique pouvant être administré par voie orale.

Cette nouvelle stratégie d'antibiothérapie trouve sa justification à travers des observations bactériologiques et économiques.

4. Considérations bactériologiques

Dans une récente étude, Eller et al. [28] ont confirmé ce que certains ont déjà suggéré en montrant que plus le syndrome obstructif de base est sévère plus le risque d'infection par les entérobactéries et *Pseudomonas* est important au

détriment du pneumocoque et de l'*Haemophilus*. La proportion d'isolement du *Pseudomonas* est passée de 30 % dans la classe de sévérité modérée à 42 % dans la classe de sévérité plus importante alors que pour les deux autres germes (pneumocoque et de l'*Haemophilus*) cette proportion a diminué de moitié.

Par ailleurs, bien que la susceptibilité aux antibiotiques des *Haemophilus* et du pneumocoque soit variable d'un pays à l'autre, un certain nombre de points communs peuvent être identifiés comme il a été démontré dans une récente étude épidémiologique internationale [48]. Le premier constat concerne l'ampicilline et le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) qui selon l'avis de nombreux experts n'ont plus de place dans cette indication. Pour le pneumocoque toutes les statistiques actuelles montrent que sa susceptibilité à l'ampicilline et au TMP-SMX a franchement diminué, inférieure à 50 % dans de nombreux pays du monde notamment en France, en Espagne et au Japon. Pour *Haemophilus*, la situation bactériologique est comparable au pneumocoque avec un degré de résistance un peu moindre vis-à-vis des deux antibiotiques classiques en question. Il se dégage également de cette étude épidémiologique internationale sur l'antibiorésistance que l'association amoxicilline-acide clavulanique est encore efficace du point de vue action sur le pneumocoque et *Haemophilus* notamment ; on peut superposer à ce profil d'action les nouvelles céphalosporines comme la céfuroxime. La lévofloxacine, une des toutes nouvelles fluoroquinolones possède actuellement l'activité la plus stable contre le pneumocoque et *Haemophilus* avec un taux de résistance qui approche 0 % dans la majorité des pays où elle a été évaluée. Il est évident que le recul est encore insuffisant pour avoir une idée précise sur cette question [49]. D'une façon générale, la plupart des études qui ont comparé les nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, grépaflaxacine, ciprofloxacine) avec des antibiotiques classiques (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, nouveaux macrolides, céfuroxime) ont montré une réponse clinique et bactériologique équivalente sinon supérieure des premières par rapport aux secondes dans le traitement des exacerbations des BPCO [32,33,37,38,40,49].

5. Considérations économiques

L'analyse des coûts du traitement des exacerbations de bronchite chronique n'a pas fait l'objet jusqu'à ces dernières

années d'études sérieuses. Une des premières études a été conduite aux États-Unis incluant 224 épisodes d'exacerbation [50]. Les épisodes d'exacerbation ont été classés en trois catégories en fonction de l'antibiothérapie empirique prescrite. La catégorie 1 incluant les patients traités par des antibiotiques dits de première ligne (amoxicilline, triméthoprim-sulfaméthoxazole, tétracycline, érythromycine). La catégorie 2 regroupant les exacerbations traitées par des antibiotiques dits de seconde ligne (cephradine, céfuroxime, cefaclor, cefprozil) et enfin la catégorie 3 regroupant les épisodes traités par des antibiotiques dits de troisième ligne (azithromycine, co-amoxiclav, ciprofloxacine). Dans ce travail, il a été montré que le nombre d'échecs thérapeutiques est plus important dans les catégories 1 et 2 par rapport à la troisième catégorie. Il a été montré aussi et c'est le résultat le plus important, que le coût thérapeutique total du traitement d'un épisode d'exacerbation (incluant également le coût d'échec thérapeutique) est plus important dans la première catégorie représentant environ le double de celui nécessaire à traiter un épisode traité par un antibiotique de la troisième catégorie (942 \$ US versus 542 \$ US). Dans une étude allemande [51], dont l'objectif a été d'évaluer le coût du traitement d'un épisode sévère d'exacerbation de BPCO en fonction de l'antibiotique initialement prescrit, il a été démontré qu'un épisode d'exacerbation initialement traité par un macrolide coûte environ 60 % plus cher qu'un épisode traité initialement par une fluoroquinolone (1000 DM versus 600 DM). Dans cette même étude, le coût du traitement par une céphalosporine se situe entre ces deux antibiotiques. Le surcoût retrouvé avec les antibiotiques qui ont pourtant un coût d'acquisition modeste, est lié aux investigations et aux hospitalisations secondaires rendues nécessaires par l'échec thérapeutique. Enfin un résultat similaire est retrouvé avec la ciprofloxacine comparée aux antibiotiques classiques notamment dans les exacerbations sévères [37].

6. Conclusion

Il est peut-être surprenant que la question des antibiotiques dans les exacerbations des BPCO soit jusqu'à ce jour un sujet d'actualité et de controverse. L'évidence scientifique dans ce domaine n'a certes pas fait une grande avancée mais depuis quelques années, les preuves s'accumulent progressivement. On peut retenir déjà que l'antibiothérapie systématique est inutile. Le schéma qui est actuellement proposé par nombreux experts et sociétés savantes et qui tient compte de la sévérité de la bronchite chronique en tant que comorbidité et de la classification d'Anthonisen paraît raisonnable. Notons néanmoins que ce dont on dispose actuellement comme données ne peut servir qu'à des recommandations dont la puissance ne dépasse guère le grade B. Autant dire que toutes les stratégies proposées devraient être validées et évaluées. Malgré sa simplicité, la classification d'Anthonisen ne manque pas de subjectivité et ne s'applique pas à tous les patients et notamment aux patients de réanimation qui nécessitent la ventilation mécanique. À moins de considérer systématique-

ment ces patients comme étant des patients de type 1 (même en absence des deux critères relatifs à l'expectoration).

L'évaluation doit également considérer l'impact écologique qui résulte du choix des antibiotiques et qui n'est pas toujours prévisible [48]. Enfin une des principales orientations à venir doit être concentrée sur la possibilité de cibler les patients à traiter, moins par les examens bactériologiques standards (aspiration, examen des crachats) qui ont démontré leurs limites que par les nouveaux marqueurs de l'infection et de l'inflammation (CRP par exemple) et autres nouvelles techniques [52].

Références

- [1] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
- [2] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(Suppl):S77–S121.
- [3] Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398–420.
- [4] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
- [5] Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608–13.
- [6] Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:95–959.
- [7] Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:18527.
- [8] Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465–547.
- [9] Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978;137:377–83.
- [10] Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:222–5.
- [11] Lambert HP, Stern H. Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma. *BMJ* 1972;30:323–7.
- [12] Lamy ME, Pouthier-Simon F, Debacker-William E. Respiratory viral infections in hospital patients with chronic bronchitis. *Chest* 1973;63:336–41.
- [13] McHardy VU, Inglis JM, Calder MA, Crofton JW, Gregg I, Ryland DA, et al. A study of infective and other factors in exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1980;74:228–38.
- [14] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S–5S.

- [15] Calder MA, Schonell ME. Pneumococcal typing and the problem of endogenous or exogenous reinfection of chronic bronchitis. *Lancet* 1971;1:1156–9.
- [16] Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Haemophilus influenzae and haemophilus para influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1976;1:1253–5.
- [17] Nicotra B, Rivera M, Luman JI, Wallace RJ. Branhamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogens in patients with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1986;146:893–980.
- [18] Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano, Pozzoli R, et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19–22.
- [19] Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsushima T. Chlamydia pneumoniae infections in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998;114:969–71.
- [20] Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57:672–6.
- [21] Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MS, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004–8.
- [22] Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1998;157:1498–505.
- [23] Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20.
- [24] Pela R, Marchesani FF, Agostinelli, Staccioli D, Cecarinil L, Bassotti C, et al. Airways microbial Flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262–7.
- [25] Fekety FR, Caldwell J, Gump D, Johnson JE, Maxon W, Mulholland J, et al. Bacteria, viruses and mycoplasmas in acute pneumonia in adults. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:499–507.
- [26] Smith CB, Golden CA, Klauber MR, Kanner R, Renzetti A. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976;134:552–61.
- [27] Suchs AP, van der Waaij D, Groenier KH, Koeter GH, Schiphuis J. Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1302–7.
- [28] Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542–8.
- [29] Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–71.
- [30] Fisher M, Akhtar AJ, Calder MA, Moffat MAJ, Stewart SM, Zealley H, et al. Pilot study of factors associated with exacerbations in chronic bronchitis. *BMJ* 1969;4:187–92.
- [31] Mobbs KJ, van Saene HK, Sunderland D, Davies PD. Oropharyngeal gram negative bacillary carriage in chronic obstructive pulmonary disease: relation to severity of disease. *Respir Med* 1999;93:540–5.
- [32] Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. Randomized double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:63–72.
- [33] Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Infect Dis Clin Pract* 1998;7:101–9.
- [34] Pechère JC, Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:19–24.
- [35] Hughes DTD. Single blind comparative trial of trimethoprim-sulfamethoxazole and ampicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1969;4:470.
- [36] Chodosh S, Tuck J, Pizzuto D. Comparative trials of doxycycline versus amoxicillin, cephalexin and enoxacin in bacterial infections in chronic bronchitis and asthma. *Scand J Infect Dis* 1988;53:22–8.
- [37] Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998;113:131–41.
- [38] Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman NW, Anzueto A, Shan M, et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:730–8.
- [39] Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, Breisch S. Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500mg of ciprofloxacin twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:114–20.
- [40] O'Doherty B, Daniel R, the Trovafloxacin Bronchitis Study Group. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of trovafloxacin and amoxicillin in a multicentre, double blind, double-dummy study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;14:441–6.
- [41] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *JAMA* 1995;273:957–60.
- [42] Nouira S, Marghli S, Makhlof B, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020–5.
- [43] Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popivian R. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clinical Therapeutic* 1999;21:576–91.
- [44] Chauvin P, Petitpretz P, Brai A, Fournier M, Flahault A, Neukirch F, et al. Prise en charge des épisodes infectieux bronchiques en médecine générale. *Rev Mal Respir* 1996;13:254–8.
- [45] Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD: special report. *Chest* 1993;104:254–8.
- [46] Smith JA, Redman P, Woodhead MA. Antibiotic use in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:835–8.
- [47] Balter MS, Hyland RH, Low D, et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis. *Can Med Assoc J* 1994;151(Suppl 10):5–23.
- [48] Thornsberry C, Sahn DF. Resistance in respiratory tract pathogens: an international study 1997–1998. *J Chemother* 2000;12(suppl 4):16–20.
- [49] Davidson R, Cavalcanti R, Bruton J, Bast DJ, Deazavedo JCS, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747–50.
- [50] Tran JQ, Ballow CH, Forrest A, Hayett JM, Sands MK, Peloqui CA, et al. Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:9–17.
- [51] Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, Cambell C, Angelillo VA. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999(suppl 43):107–13.
- [52] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S–5S.