



# Broncho-pneumopathie chronique obstructive et infection

Rev Med Suisse 2008; 4: 2156-9

**T. Tamarcaz**  
**J.-C. Métrailler**

Drs Thomas Tamarcaz  
et Jean-Claude Métrailler  
Département de médecine interne  
Centre hospitalier du Valais central  
14, rue Saint-Charles, 3960 Sierre  
thomas.tamarcaz@rsv-gnw.ch  
jc.metrailler@rsv-gnw.ch

## Chronic obstructive pulmonary disease and infection

Patients with COPD are exposed to many infections of the lower respiratory tract. The evolution of their disease is characterized by an increasing number of episodes of exacerbation associated with a worsening dyspnea and an increase of the sputum volume and purulence. Fifty to 80% of these episodes are due to bacterial or viral agents which have an impact on the frequency of exacerbations, and on the pulmonary functions. In addition to smoking cessation, preventive measures to consider according to the clinical situation include vaccinations against influenza and invasive pneumococcal infections, and the use of corticosteroids combined with bronchodilators. Beta-lactams constitute the antibiotics of choice for the treatment of exacerbations due to infections.

Les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive sont exposés à de nombreuses infections des voies respiratoires inférieures. L'évolution de la maladie est caractérisée par l'augmentation des exacerbations qui correspondent à l'aggravation de la dyspnée, à l'augmentation du volume des expectorations et de leur purulence. Les infections bactériennes et virales sont à l'origine de 50% à 80% des exacerbations. Elles affectent non seulement leur fréquence, mais aussi les fonctions pulmonaires. En dehors de l'arrêt du tabac, les mesures préventives à considérer selon la situation clinique sont les vaccinations antigrippales et anti-pneumococques et l'utilisation de corticostéroïdes combinés aux bronchodilatateurs. L'antibiotique de premier choix dans le traitement des exacerbations d'origine infectieuse est un bêtalactame.

## INTRODUCTION

### Généralités

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une cause fréquente de mortalité dans les pays industrialisés.<sup>1</sup>

Les patients souffrant de BPCO sont sujets à de fréquentes infections des voies respiratoires inférieures favorisées par la fragilité des muqueuses respiratoires propre à cette maladie.<sup>2</sup> La fumée est la cause la plus importante de BPCO.<sup>3</sup> Le déclin des fonctions pulmonaires chez les fumeurs varie en fonction de la sensibilité personnelle à la fumée, des habitudes tabagiques, mais aussi de l'état inflammatoire des voies respiratoires lié à la colonisation bactérienne ou aux infections virales.<sup>4</sup> L'évolution de la maladie est marquée par de fréquentes exacerbations, le plus souvent d'origine infectieuse, qui justifient des ajustements thérapeutiques et des mesures de prévention.

### Causes des exacerbations

Il n'est pas toujours aisé de distinguer les exacerbations d'origine infectieuse de celles dont une infection n'est pas la cause. Des facteurs climatiques ou environnementaux peuvent induire des exacerbations. Ainsi, selon plusieurs études, la poussière et les particules issues de la pollution dont le diamètre est inférieur à 10 µm sont associées à la provocation d'exacerbations non infectieuses de BPCO. La fumée de cigarette provoque une perte de cellules ciliées, une diminution de la clairance mucociliaire, une hypertrophie des glandes muqueuses et une augmentation de la sécrétion de mucus. Les glycoprotéines contenues dans le mucus servent de point d'ancrage aux bactéries. La prednisone prescrite à une dose continue de plus de 10 mg par jour est également une cause reconnue d'exacerbations. Les infections (bactériennes et virales) sont à l'origine de 50% à 80% des exacerbations. Enfin, environ 30% des exacerbations n'ont pas d'origine définie.<sup>4</sup>

### Définition d'une exacerbation

Les symptômes chroniques de la BPCO tels que la dyspnée, l'expectoration, la toux s'aggravent lors d'un épisode d'exacerbation aiguë infectieuse. La définition d'une exacerbation la plus usitée actuellement est celle proposée par Anthonisen.<sup>2</sup>

Elle est définie par l'augmentation simultanée ou non de la dyspnée, du volume des expectorations et de leur purulence (tableau 1).

## INFECTIONS ET EXACERBATIONS

### Infections bactériennes et exacerbations

Une étude portant sur 88 patients BPCO stables et un groupe contrôle de 20 patients a été effectuée sur une période de deux ans afin de déterminer les facteurs prédisposant à la colonisation bactérienne des voies respiratoires inférieures chez les patients souffrant de BPCO.<sup>5</sup> Dans ce travail, les cultures d'expectorations ont été positives chez 40,9% des patients BPCO et plus de 45 espèces de bactéries différentes ont été isolées: *H. influenzae* 31,4%, *S. viridans* 24,4%, *S. pneumoniae* 15,5% et un peu moins fréquemment *M. catarrhalis* et *E. coli*. Aucune colonisation n'a été mise en évidence dans le groupe contrôle. Les facteurs associés à un risque accru de colonisation bactérienne sont le tabagisme actif et la sévérité de l'obstruction bronchique. La présence de bactéries au niveau du tractus respiratoire pourrait être à l'origine de plusieurs effets sur les poumons: détérioration des cellules épithéliales, diminution de la clairance mucociliaire, libération de facteurs inflammatoires et de protéinases, recrutement de neutrophiles et hyper-sécrétion de mucus.<sup>2,5</sup>

Les infections des voies respiratoires chez les patients BPCO se présentent sous la forme soit d'une exacerbation des symptômes chroniques, soit d'une pneumonie. L'absence d'infiltrat pulmonaire à la radiographie du thorax permet le diagnostic d'exacerbation aiguë. Le nombre d'exacerbations par année augmente avec la sévérité de la BPCO. Les exacerbations qui requièrent une hospitalisation sont associées à une augmentation de la mortalité qui persiste jusqu'à deux ans après la sortie de l'hôpital. Deux études récentes ont montré une réduction significative de la mortalité lors du traitement des exacerbations de BPCO sévères par des antibiotiques.<sup>4</sup> L'antibiothérapie a également

démonstré son efficacité pour préserver la fonction pulmonaire et est d'autant plus efficace que l'obstruction est sévère. L'indication à une antibiothérapie dans l'exacerbation de la BPCO repose sur la présence des critères de définition mentionnés plus haut (trois critères ou deux dont la purulence des crachats: tableau 1). La population bactérienne qui typiquement colonise les voies aériennes des patients atteints de BPCO détermine le choix empirique de l'antibiotique. Les médicaments de premier choix pour un traitement ambulatoire sont un bêta-lactame (amoxicilline ou amoxicilline/acide clavulanique), une tétracycline ou le cotrimoxazole (tableau 1). La durée de traitement recommandée est en principe de sept jours.<sup>6</sup>

### Virus et exacerbations

Les virus respiratoires comme le rhinovirus, l'influenza, le parainfluenza, le coronavirus, l'adénovirus, le virus respiratoire syncytial et le métapneumovirus humain sont responsables d'environ 20% à 40% des exacerbations aiguës chez les patients BPCO.<sup>4</sup> De plus, une étude a montré la présence d'un virus respiratoire chez 16% des patients avec une BPCO stable.<sup>4</sup> Cependant la physiopathologie qui expliquerait le lien entre les virus respiratoires et les exacerbations est encore peu claire. Il est à noter que l'infection des voies respiratoires par le virus influenza favorise l'infection par *S. pneumoniae* et *H. influenzae*.

### Aspergillus et exacerbations

Les patients atteints de BPCO sont souvent colonisés par des aspergillus. L'infection par l'aspergillus (*Invasive pulmonary aspergillosis* – IPA) est cependant rare et ne serait responsable que de 1% des infections des voies respiratoires chez les patients BPCO.<sup>7</sup> Le diagnostic d'IPA est basé sur la clinique, les résultats microbiologiques, l'imagerie et parfois la sérologie. Il faut la suspecter principalement chez les patients BPCO avec une infection des voies respiratoires résistante aux traitements antibiotiques usuels. La culture des expectorations, un CT-scan ainsi qu'une bronchoscopie (biopsie, étude des muqueuses) doivent être entrepris tout en commençant parallèlement le traitement antifongique.

## RÔLE DES INFECTIONS DANS LE DÉCLIN DES FONCTIONS PULMONAIRES

### Infection bactérienne et diminution du volume expiratoire maximal seconde

Une étude portant sur 30 patients souffrant de BPCO modérée à sévère sur une durée d'observation d'une année a montré une accélération du déclin du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) proportionnelle à l'augmentation de la colonisation bactérienne des voies respiratoires.<sup>8</sup> Plusieurs facteurs potentiellement responsables de la diminution du VEMS, comme le nombre de cigarettes fumées par jour, la fréquence des exacerbations, le VEMS de début d'étude, ont été analysés. Mais toutefois le seul lien statistiquement significatif avec le déclin du VEMS est celui du changement de la charge bactérienne. Le déclin accéléré du VEMS a aussi été associé à une élévation du taux d'IL-8. D'autres études ont montré que l'augmentation

**Tableau 1. Critères diagnostiques des exacerbations de BPCO et options thérapeutiques**

#### Critères cardinaux du diagnostic d'exacerbation

- A: Dyspnée augmentée
- B: Bronchorrhée augmentée
- C: Expectorations purulentes

#### Motifs d'hospitalisation

- Condition sociale défavorable
- BPCO sévère
- Insuffisance respiratoire
- Comorbidités majeures
- Diagnostic incertain

#### Indication à l'antibiothérapie

- A+B+C
- C+B ou C+A

#### Choix de l'antibiotique

- A adapter à la situation clinique
- 1<sup>er</sup> choix: bêta-lactame
- Alternatives: tétracycline, cotrimoxazole



de la fréquence des exacerbations provoque une diminution plus rapide des fonctions pulmonaires.<sup>8</sup> Comme la colonisation du tractus respiratoire par des bactéries a pour conséquence une augmentation des exacerbations, elle participerait de cette façon à la détérioration du VEMS.

### Virus respiratoire syncytial et diminution du VEMS

Une étude récente a montré une corrélation entre la détection du virus respiratoire syncytial (VRS) par amplification des acides nucléiques (PCR) dans les expectorations et le déclin du VEMS.<sup>9</sup> Les patients pour lesquels la détection du VRS était la plus fréquente (>50% des échantillons positifs pour VRS par PCR) ont présenté un degré inflammatoire des voies respiratoires plus important et une diminution du VEMS plus rapide que ceux dont la fréquence de détection était moindre. La diminution du VEMS est de 101,4 ml/an pour les sujets infectés versus 51,2 ml/an pour les non-infectés. La détection du VRS est associée à une augmentation des marqueurs de l'inflammation (IL-6, IL-8 et myéloperoxidase) dans les expectorations qui corrèle également avec la chute plus importante du VEMS.

## MESURES PRÉVENTIVES (tableau 2)

### Vaccins

La vaccination annuelle contre l'influenza diminue clairement la fréquence des exacerbations dans des proportions similaires aussi bien dans des grandes études observationnelles que dans des plus petits collectifs prospectifs. Son effet se déploie après deux à trois semaines sans augmentation précoce du risque d'exacerbation.<sup>10</sup> Tout comme le précédent, le vaccin polysaccharidique anti-pneumococcique est recommandé mais exclusivement chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de BPCO.<sup>6</sup>

Une diminution de la fréquence ou de la sévérité des exacerbations, induite par l'utilisation d'extraits bactériens par voie orale, a été observée dans quelques études de petite taille et de méthodologie imparfaite, ainsi l'impact réel de ce traitement est incertain et il n'est en conséquence pas recommandé à l'heure actuelle.<sup>11</sup>

Tableau 2. Mesures de prévention	
Mesures	Niveaux de recommandation
Arrêt du tabac	Fortement recommandé
Vaccin antigrippal	Fortement recommandé
Vaccin anti-pneumococcique	Recommandé au-dessus de 65 ans
Corticostéroïdes inhalés combinés	Recommandés si obstruction sévère
Extraits bactériens par voie orale	Peu ou pas recommandés
Mucolytiques	Peu ou pas recommandés
Antioxydants	Peu ou pas recommandés
Antibiothérapie prophylactique	Pas recommandée

### Corticostéroïdes inhalés

Plusieurs grands travaux récents ont tenté de démontrer l'utilité des corticostéroïdes inhalés combinés à un bronchodilatateur dans la BPCO. Tout comme la dernière en date, TORCH,<sup>3</sup> ces études montrent clairement une diminution de la fréquence des exacerbations dans les groupes traités. Le nombre de personnes à traiter pour éviter une exacerbation est de quatre par année. Cet effet est surtout marqué chez les patients ayant une obstruction bronchique sévère. Il a été constaté une augmentation significative des cas de pneumonie chez les patients traités par le corticostéroïde inhalé dans l'étude TORCH. Cette découverte du lien entre le risque de pneumonie et le traitement de fluticasone n'a jamais été mise en évidence auparavant, ni dans l'asthme ni dans la BPCO.

### Mucolytiques et antioxydants

Il existe sur le marché également des médicaments mucolytiques et antioxydants pour le traitement des patients atteints de BPCO. Tout comme pour la vaccination orale par des extraits bactériens, les preuves de leur réelle efficacité sont faibles, voire nulles, de sorte que ces substances ne sont pas recommandées.<sup>6</sup> Face à la pauvreté des moyens pharmacologiques et aux difficultés d'apporter du soulagement aux patients, la tentation de recourir néanmoins, cas par cas, à ces substances est forte et probablement justifiée, d'autant plus qu'elles sont relativement dépourvues d'effets secondaires.

### Antibiotiques à visée prophylactique

Il n'y a pas de place pour une chimio-prophylaxie anti-infectieuse dans la BPCO. Cette option thérapeutique a été étudiée sous plusieurs modalités et clairement prouvée inefficace.<sup>6</sup>

## CONCLUSION

Les patients BPCO stables ont une haute prévalence de colonisation par des bactéries au niveau des voies respiratoires distales. Cette colonisation est fortement liée au degré d'obstruction des voies respiratoires et au tabagisme actif. La colonisation bactérienne associée à la sévérité de l'obstruction et à des facteurs environnementaux est responsable du risque accru d'exacerbation.

L'indication au traitement antibiotique des exacerbations repose sur des critères qui devraient être scrupuleusement respectés afin d'éviter les risques liés à l'utilisation abusive des antibiotiques. Comme le développement de nouveaux antibiotiques tarde, il sera peut-être nécessaire de changer de stratégie dans leur utilisation au gré de l'apparition de futures résistances. L'utilisation de combinaisons ou de nébulisations d'antibiotiques pourrait représenter à l'avenir des options thérapeutiques intéressantes.

Les mesures de prévention des exacerbations que sont l'arrêt du tabagisme, la vaccination, la prescription d'un corticostéroïde combiné à un bronchodilatateur chez les patients avec une obstruction sévère, devraient rester à l'esprit du praticien afin de diminuer l'impact de cette maladie aussi bien en termes de souffrance pour les malades qu'en termes de coût pour la communauté. ■



### Implications pratiques

- > Les patients souffrant de BPCO sont sujets à de fréquentes infections des voies respiratoires inférieures
- > Chez les patients souffrant de BPCO, le diagnostic d'exacerbation repose sur la présence simultanée ou non des critères suivants : augmentation de la dyspnée, augmentation des bronchorrhées et purulence des expectorations
- > L'antibiothérapie est indiquée en cas d'exacerbation de BPCO d'origine infectieuse lors de la présence simultanée des trois critères ou de deux dont celui de la purulence. L'antibiotique de premier choix est alors un bêta-lactame
- > L'arrêt du tabac et la vaccination antigrippale constituent les mesures de prévention d'exacerbation de BPCO les plus efficaces
- > L'utilisation des corticoïdes inhalés combinés aux bronchodilatateurs est recommandée lors d'obstructions sévères des voies respiratoires inférieures. Le vaccin anti-pneumococcique est aussi conseillé pour les patients de plus de 65 ans

### Bibliographie

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- 2 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106: 196-204.
- 3 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol et fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356: 775-89.
- 4 \* Parameswaran GI, Murphy TF. Infections in chronic lung diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:673-95.
- 5 Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:343-8.
- 6 \*\* Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. [www.goldcopd.com/](http://www.goldcopd.com/)
- 7 Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782-800.
- 8 Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV<sub>1</sub> decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5.
- 9 Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, et al. FEV<sub>1</sub> decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:871-6.
- 10 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002733.
- 11 Arandjic C, Black PN, Poole PJ, et al. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Respir Med* 2006;100:1671-81.

\* à lire

\*\* à lire absolument