



Pseudomonas aeruginosa et maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive

Rev Med Suisse 2010; 6: 2240-3

**A. Wavre-
Oberhänsli
L. P. Nicod**

**Dr Aurélia Wavre-Oberhänsli
Pr Laurent P. Nicod
Service de pneumologie
CHUV, 1011 Lausanne
aurelia.wavre@chuv.ch
laurent.nicod@chuv.ch**

Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease

The role of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in sputum cultures from adults with obstructive chronic pulmonary disease (COPD) is not well known. However, this pathogen has many factors of virulence and is responsible for several clinical manifestations in this setting. Isolation of a new strain of *Pseudomonas* is associated with a significant risk of exacerbation of the COPD and its prevalence depends on the severity of the COPD. The role of *Pseudomonas* among patients with COPD apart from exacerbations is less clear, but it could be responsible for an ignition for the airways and progression for the disease. Currently, the relevance of a prophylactic antibiotic therapy has not yet been demonstrated in COPD holders of *Pseudomonas*.

Le rôle du *Pseudomonas aeruginosa* est une entité mal définie dans la maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive (BPCO). Cependant, ce pathogène possède de nombreux facteurs de virulence et est responsable de plusieurs manifestations cliniques chez les patients souffrant de BPCO. Son rôle est bien établi dans le risque d'exacerbation de la BPCO et sa prévalence est variable selon la sévérité de la BPCO. Le rôle du *Pseudomonas* chez les patients BPCO en dehors des exacerbations est plus flou, mais ce pathogène semble être responsable d'une inflammation des voies aériennes et de la progression de la maladie. A l'heure actuelle, la pertinence d'une antibiothérapie prophylactique n'a pas encore été démontrée dans ce contexte.

INTRODUCTION

Le rôle du *Pseudomonas aeruginosa* est bien établi dans la mucoviscidose et contribue à l'accélération de la dégradation clinique et fonctionnelle des patients porteurs de ce germe. Il existe actuellement dans cette maladie des protocoles validés pour sa prise en charge tant dans les périodes d'exacerbation que pendant les périodes de stabilité.

Chez les patients porteurs de bronchiectasies et colonisés par *Pseudomonas*, la maladie est plus avancée et l'insuffisance fonctionnelle est plus sévère.^{1,2}

Chez les patients non mucoviscidosiques, tels les patients souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le rôle du *Pseudomonas* est moins bien caractérisé, mais l'intérêt pour cette entité devient croissant. Ce pathogène semble en effet être associé à une inflammation intense des voies aériennes et serait responsable d'un mauvais pronostic pour leurs porteurs.³ Sethi et Murphy évoquent dans un article de revue traitant de la BPCO et des infections, le rôle du *Pseudomonas* dans l'exacerbation, mais également sa probable implication dans la maladie pulmonaire stable.⁴

MICROBIOLOGIE ET FACTEURS DE VIRULENCE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Le *Pseudomonas aeruginosa* est un agent pathogène opportuniste qui «colonise» l'épithélium respiratoire de patients présentant des conditions prédisposantes, telles la mucoviscidose, la ventilation mécanique, l'immunodéficience ou la présence d'une maladie pulmonaire, comme la BPCO. Son unique flagelle ainsi que ses pili sont responsables de la mobilité de la bactérie et de son adhésion à l'épithélium respiratoire.

La pathogenèse de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est complexe en raison des nombreux facteurs de virulence produit par l'organisme. La majorité des *Pseudomonas* isolés produisent des protéases extracellulaires, connues sous le terme de facteurs sécrétoires de virulence. Les mieux caractérisés sont l'élastase et la protéase alcaline qui sont associées à la virulence du pathogène (c'est-à-dire la destruction tissulaire et l'invasion bactérienne). Ces deux protéases induisent



une nécrose au niveau cutané, pulmonaire ainsi qu'au niveau de la cornée. L'exotoxine A et l'exoenzyme S engendrent une destruction pulmonaire par l'atteinte du surfactant et la formation d'abcès. Finalement, la pyocyanine est un métabolite pigmenté de couleur bleutée du *Pseudomonas* qui semble avoir de nombreux effets pathogéniques, telles l'augmentation de l'interleukine 8 (IL-8), la diminution de la réponse immunitaire de l'hôte et l'induction de l'apoptose des neutrophiles.⁵

Les souches mucoides sécrètent une quantité importante de polysaccharides formant une structure appelée alginate. Ces polysaccharides forment une matrice autour de la bactérie, servant d'ancrage avec son environnement et lui permettant de se protéger contre les défenses immunitaires de l'hôte, tels l'appareil mucociliaire du tractus respiratoire, les cellules phagocytaires, les anticorps et le système du complément.⁶

PRÉVALENCE

La prévalence du *Pseudomonas* lors de l'exacerbation de la BPCO est variable selon la cohorte étudiée, la géographie et la sévérité de la maladie pulmonaire (tableau 1).

Tableau 1. Prévalence du *Pseudomonas aeruginosa* lors de l'exacerbation de BPCO selon les différentes cohortes

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive.
VEMS: volume expiré maximal pendant la première seconde.

VEMS moyen en % du prédit	Prévalence du <i>Pseudomonas</i> retrouvé dans l'expectoration	Références
44%	16,5%	C. Garcia-Vidal et coll. ⁷
40%	6%	F. Ko et coll. ⁸
36,5%	39,7%	F. Renom et coll. ⁹

RÔLE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS L'EXACERBATION DE LA BPCO

En 2008, une étude prospective de dix ans, portant sur 126 patients souffrant d'une BPCO a démontré le rôle du *Pseudomonas* dans le risque d'exacerbation (RR 3,36; IC 95%: 1,88-6,03).¹⁰ Dans cette même étude, deux types de portages ont été identifiés: 1) la colonisation à court terme suivie par l'élimination de la souche; 2) la persistance du portage. Une minorité de souches est devenue mucoïde, mais par contre ce type de souche a tendance à persister.

Garcia-Vidal et coll. ont analysé une cohorte de 188 patients hospitalisés pour l'exacerbation de leur BPCO et a permis d'identifier les facteurs de risque à l'isolement du *Pseudomonas*.⁷ Cette constatation est importante afin d'iden-

Tableau 2. Facteurs de risque associés à la présence du *Pseudomonas aeruginosa*

Bode: body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity.

Variable	p-value	OR (IC 95%)
Bode Index	0,005	2,18 (1,26-3,78)
Admissions répétées à l'hôpital	0,005	1,65 (1,13-2,43)
Traitement par corticoïdes systémiques	0,01	14,7 (2,28-94,8)
Isolement antérieur de <i>Pseudomonas</i>	<0,0001	23,1 (5,7-94,3)

tifier ces patients et les couvrir adéquatement par une antibiothérapie ciblée contre cet agent pathogène.

Le tableau 2 illustre les facteurs de risque associés à la présence du *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations.

Cependant, dans cette même étude, un CT-scan thoracique à la recherche de bronchiectasies a été réalisé chez 88 patients randomisés. Aucune relation n'a pu être établie entre la présence des bronchiectasies et la présence de *Pseudomonas* dans les expectorations.

Ce pathogène semble être un marqueur d'exacerbation sévère chez les BPCO. En effet, lors d'exacerbation en cas de BPCO de degré sévère, la présence de ce germe lors de l'admission est associée à un plus haut risque d'échec de ventilation non invasive et par conséquent d'intubation.¹¹

De plus, Renom et coll. se sont intéressés à une cohorte de BPCO sévères, hospitalisés à plus de deux reprises l'année précédente pour une exacerbation. Ils ont constaté que la présence du *Pseudomonas* augmente avec l'index de Bode^{a,9}. Une courbe de survie de Kaplan-Meier obtenue pendant les six premiers mois de suivi montre que la survie des patients porteurs de *Pseudomonas* est diminuée par rapport aux patients non-porteurs de ce germe (figure 1).

BPCO STABLES: COLONISATION OU INFECTION CHRONIQUE?

La colonisation est définie par la présence d'un agent pathogène qui ne produit pas d'effets secondaires. Cependant, les bactéries contiennent des antigènes hautement inflammatoires dans leur paroi cellulaire, qui se déposent dans les voies aériennes. Le pattern de l'inflammation est probablement déterminé par le pathogène spécifique.⁴

Plusieurs études récentes ont démontré que la présence d'un pathogène bactérien dans les voies aériennes des BPCO, en dehors d'une phase d'exacerbation, est associée avec une réponse inflammatoire, principalement neutrophilique et une réponse immunitaire, médiée en majeure partie par l'IL-8. Sethi et coll. ont comparé l'inflammation des voies aériennes dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) de trois différents groupes (ex-fumeur avec BPCO, ex-fumeur sans BPCO et groupe contrôle non fumeur) afin de déterminer la contribution de la colonisation bactérienne à cette inflammation.¹² Cette étude permet de mettre en évidence que la présence d'agents pathogènes est plus importante chez les patients souffrant d'une BPCO et que cette

^a L'index de Bode (body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity) évalue la sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par un score associant l'index de masse corporelle, le volume expiré maximal pendant la première seconde (VEMS), la dyspnée et la capacité d'exercice.

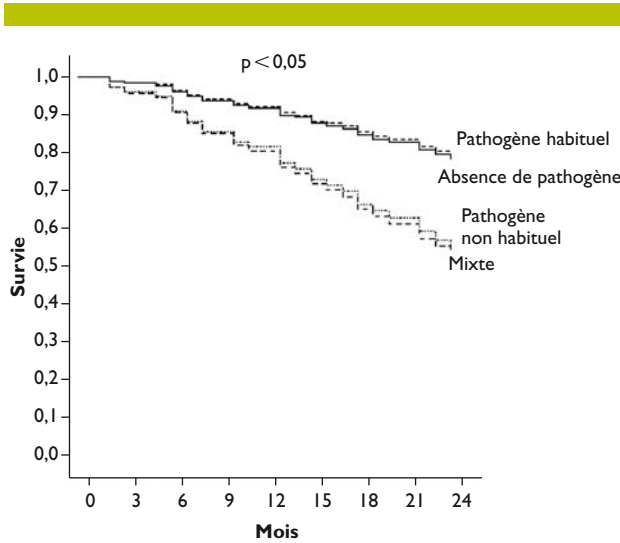


Figure 1. Courbe de survie de Kaplan-Meier en mois en fonction de la présence de pathogènes habituels ou non (principalement illustrés par le *Pseudomonas aeruginosa*) ajustée selon l'index de Bode (Adaptée de réf.³).

Bode: body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity.

«colonisation» bactérienne est associée à un taux d'IL-8 et de neutrophiles plus élevés dans le liquide de LBA. La présence de cette neutrophilie des voies aériennes semble être reliée à la sévérité de la BPCO et également à la dysfonction des voies aériennes périphériques.¹³

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SIMPLE COLONISANT OU PATHOGÈNE ?

L'analyse du *Pseudomonas* isolé de prélèvements respiratoires de BPCO admis pour une exacerbation comparée au *Pseudomonas* isolé lors de bactériémie, met en évidence un phénotype différent (tableau 3).³

Par conséquent, ce pathogène pourrait, chez les patients atteints de BPCO, engendrer une infection chronique similaire à celle causée chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, l'infection se produit plus tardivement dans la vie d'un patient atteint d'une BPCO.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Etant donné l'ensemble de ces résultats, un traitement prophylactique antibiotique sous forme orale ou inhalée, principalement chez les patients atteints de BPCO avec portage de *Pseudomonas*, pourrait être justifié afin de diminuer la charge bactérienne des voies aériennes, de prévenir une surinfection bronchique et par conséquent la progression de la maladie. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'études permettant de confirmer cette hypothèse.

En effet, une revue de la collaboration *Cochrane* datant de 2001 analyse les résultats de neuf études contrôlées randomisées en double aveugle testant une antibiothérapie orale prophylactique chez des patients souffrant de BPCO. Les auteurs y concluent que la réduction de la fréquence des exacerbations n'est statistiquement pas signi-

Tableau 3. Caractéristiques du *Pseudomonas aeruginosa* isolé dans un groupe de BPCO

(Adapté de réf.³).

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive.

- Taux de mutation augmenté
- Augmentation de la résistance aux antibiotiques
- Diminution de la production de protéases
- Diminution de la cytotoxicité
- Diminution de la mobilité
- Augmentation de la production de biofilm in vitro

ficative et par conséquent l'antibiothérapie prophylactique de routine n'a pas de place en raison du risque de développement des résistances et de la possibilité d'effets secondaires.¹⁴ Dernièrement, une étude randomisée multicentrique a testé un traitement de moxifloxacine chez des patients souffrant d'une BPCO de degré moyen à sévère pendant cinq jours, répété toutes les huit semaines pour six cycles.¹⁵ Les résultats ont permis de mettre en évidence seulement une légère diminution des épisodes d'exacerbation de la BPCO, avec un odds ratio à 0,81.

Finalement, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude randomisée à ce jour qui teste un traitement d'aérosol de colistine chez des patients souffrant d'une BPCO porteurs de *Pseudomonas*. Il existe une étude australienne qui teste la colistine en aérosol chez dix-huit patients atteints de BPCO sévères ou porteurs de bronchiectasies d'origine idiopathique.¹⁶ Cette étude non standardisée conclut que ce traitement est bien toléré par tous les patients et pourrait ralentir le déclin du volume expiré maximal pendant la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF).

CONCLUSION

La présence d'agents pathogènes, principalement illustrés par le *Pseudomonas aeruginosa*, chez les patients avec une BPCO stable, pourrait être le reflet d'une infection chronique et contribuer à l'aggravation de la maladie.

Le *Pseudomonas* est de plus en plus considéré comme un agent pathogène significatif dans la BPCO et est associé à une inflammation intense des voies aériennes et à un pronostic sombre pour leurs porteurs. De ce fait, il semble important de bien identifier les patients avec une BPCO pouvant être porteurs de cet agent pathogène.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas d'études randomisées qui permettent de confirmer la pertinence d'une antibiothérapie prophylactique chez les patients souffrant d'une BPCO, porteurs de *Pseudomonas* et étant à l'état stable. Cependant, ce sujet est d'actualité et des études s'imposent, en particulier avec des antibiotiques inhalés, telles que la colistine ou la tobramycine. Finalement, plusieurs thérapies ciblées sur certains facteurs de virulence (telle la protéase alcaline ou l'élastase) de la bactérie sont en cours d'expérimentation sur le rat et seraient à explorer chez l'humain.



Implications pratiques

- > Le rôle du *Pseudomonas aeruginosa* est bien établi dans l'exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- > Sa prévalence dépend de la sévérité de la BPCO et est marqueur d'une exacerbation sévère
- > Il existe des facteurs de risque bien établis à la présence de *Pseudomonas* dans les expectorations lors d'exacerbation de BPCO
- > A l'heure actuelle, il n'y a pas encore de traitement prophylactique bien établi pour les patients avec BPCO porteurs de *Pseudomonas*

Bibliographie

- 1 Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: Microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15-9.
- 2 Miszkial KA, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: A computed tomographic study. *Thorax* 1997;52:260-4.
- 3 Martinez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martinez JL. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2008;47:1526-33.
- 4 ** Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
- 5 Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Med Mal Infect* 2006;36:78-91.
- 6 Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- 7 Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: A prospective study. *Eur Respir J* 2009;34:1072-8.
- 8 Ko FW, Ip M, Chan PK, et al. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2007;131:44-52.
- 9 * Renom F, Yanez A, Garau M, et al. Prognosis of COPD patients requiring frequent hospitalization: Role of airway infection. *Respir Med* 2010;104:840-8.
- 10 ** 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.
- 11 Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, et al. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2005;33:2003-9.
- 12 Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
- 13 O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004;59:837-42.
- 14 Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004105.
- 15 Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
- 16 * Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007;37:495-8.

* à lire

** à lire absolument