

# **Antibiothérapie au cours des exacerbations des BPCO**

**BAHLOUL M**

**Service de Réanimation Médicale**

**CHU H Bourguiba Sfax.**

# BPCO - Définition

## *Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive:*

- Inflammation des voies aériennes ( $\pm$  systémique)
- Diminution progressive des débits expiratoires non ou incomplètement réversible

## *A l'exclusion de :*

- Asthme
- DDB / mucoviscidose
- Bronchiolites chroniques

**Rôle du tabac +++**

# BPCO – Épidémiologie

## ⊙ Prévalence :

\* 4 à 10% de la population adulte dans les pays développés (soit 44.000.000 de personnes)

\* 3.500.000 en France, dont 100.000 sous OLD\*

⊙ Incidence en nette progression sur les 30 dernières années (notamment chez les femmes)

\*OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée

- *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*
- *Direction Générale de la Santé (DGS)*

# BPCO - Diagnostic

## ★ **Bronchite chronique**

toux productive, à prédominance matinale, quotidienne ou quasi-quotidienne, pendant au moins 3 mois sur 2 années consécutives

## ★ **Dyspnée, souvent tardive**

- mal corrélée au VEMS
- corrélée à la distension

## ★ **Trouble ventilatoire obstructif à la spirométrie**

diminution du rapport de Tiffeneau (VEMS/CV)

# BPCO - Outils pronostiques

| Stade de la BPCO (GOLD 2007) | VEMS/CV | VEMS (% de la théorique)   |
|------------------------------|---------|--|
| Stade I (légère)             | <0,7    | VEMS $\geq$ 80%  |
| Stade II (modérée)           | <0,7    | 50% $\leq$ VEMS < 80%  |
| Stade III (sévère)           | <0,7    | 30% $\leq$ VEMS < 50%  |
| Stade IV (très sévère)       | <0,7    | VEMS < 30%<br>ou VEMS < 50% et PaO <sub>2</sub> < 60mmHg<br>ou VEMS < 50% et hypertension pulmonaire |

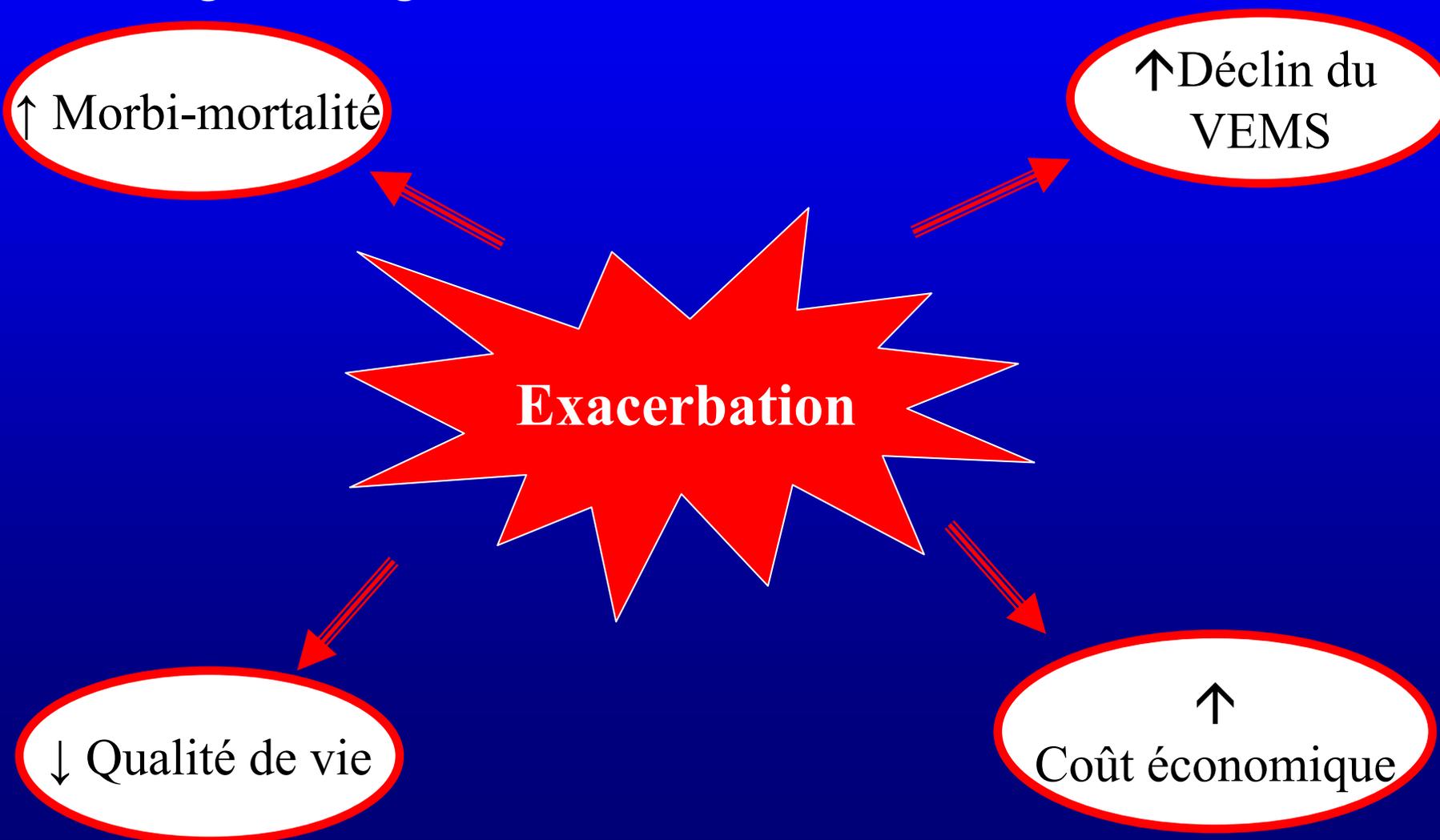
*Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2007*

# Exacerbation aiguë de BPCO - Définitions

- **Rodriguez-roisin** : aggravation franche et prolongée de la condition du patient BPCO, par rapport à l'état stable, rapide, nécessitant une modification du traitement de base.
- **GOLD**: majoration des symptômes, justifiant une consultation médicale. Si BPCO sévère, IRA sur fond d'IRC
- **SPLF**: une modification des symptômes usuels de la BPCO, dyspnée, toux et expectoration, au-delà des variations quotidiennes, de début brusque et qui nécessite une modification du traitement usuel.
- **Anthonisen**: Augmentation de la dyspnée, du volume de l'expectoration et la purulence de l'expectoration

# Exacerbation aiguë de BPCO

- La fréquence est variable, en moyenne 1 à 2/an. La fréquence augmente en général avec la sévérité de la BPCO.



# Épidémiologie en Réanimation

- ★ Motif d'hospitalisation fréquent  
10% des admissions en réanimation

**Table 1.** Characteristics of the Studied Patients on Admission to the Intensive Care Unit (ICU)\*

| Characteristic   | No. (%) of Patients Mechanically Ventilated (N = 5183) |
|--|--|
| Age, mean (SD) [median {IQR}], y                       | 59.2 (17.3) [63 {48-73}]                               |
| Sex, females   | 1985 (38.7)  |
| SAPS II score, mean (SD) [median {IQR}]                | 44.1 (17.0) [43 {32-54}]                               |
| Prior functional status, limited activity              | 2016 (38.9)  |
| Medical/surgical                                       | 3428 (66.1)/1755 (33.9)                                |
| Reason for the initiation of mechanical ventilation    |  |
| Acute respiratory failure                              | 3564 (68.8)  |
| Coma   | 864 (16.7)   |
| Acute respiratory failure on chronic pulmonary disease |  |
| COPD   | 522 (10.1)   |
| Asthma   | 79 (1.5)   |
| Chronic respiratory disease (non-COPD)                 | 60 (1.2)   |
| Neuromuscular disease                                  | 94 (1.8)   |

# Gravité

## ★ Exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital

\* immédiat : mortalité en réanimation entre 10 et 15%

\* à moyen / long terme

- survie = 50% à 5 ans en cas d'hypoventilation alvéolaire et/ou d'hospitalisation en réanimation

- survie = 20% à 5 ans en cas de nécessité de ventilation mécanique

## ★ décompensation des comorbidités (↑ risque IDM et AVC x3 à J3)

Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)  
Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

# **Exacerbation - Prise en charge**

- 1. Affirmer l'exacerbation: éliminer les diagnostics différentiels**
- 2. Rechercher et Traiter la cause de l'exacerbation: Traitements symptomatiques et étiologiques**

# Exacerbation - Dg positif

- BPCO méconnue dans 50% des cas
- Contexte évocateur: tabagisme > 20 PA;  
symptômes respiratoires chroniques ayant débuté après 40 ans
- Signes d'IRA obstructive:  
distension thoracique (signe de Hoover...);  
respiration à lèvres pincées; sibilants; peak flow
- Nombreux diagnostics différentiels

# Classification

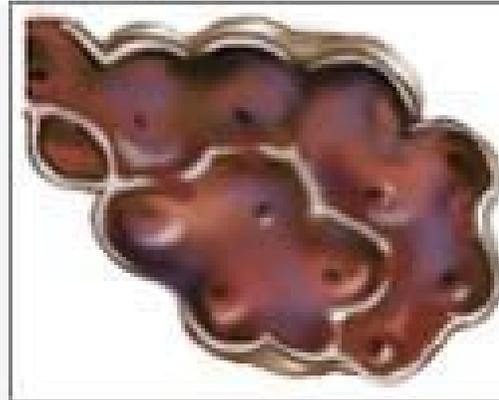
| Types  | Critères   |
|--------|--|
| Type 1 | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Dyspnée</li><li>➤ volume expectoration</li><li>➤ purulence des crachats</li></ul>  |
| Type 2 | 2 des 3 symptômes précédents   |
| Type 3 | 1 des 3 symptômes précédents + 1 critère mineur <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Toux; Sifflement</li><li>➤ Maux de gorge; Rhume</li><li>➤ augmentation de 20 % de la fréquence respiratoire ou cardiaque</li></ul> |

Ann Intern Med 2001;134:595-9 et 600-20

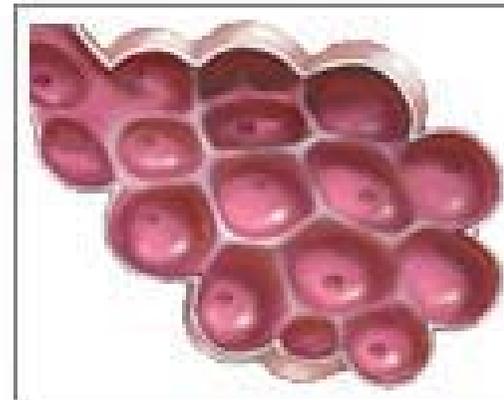
# Physiopathologie



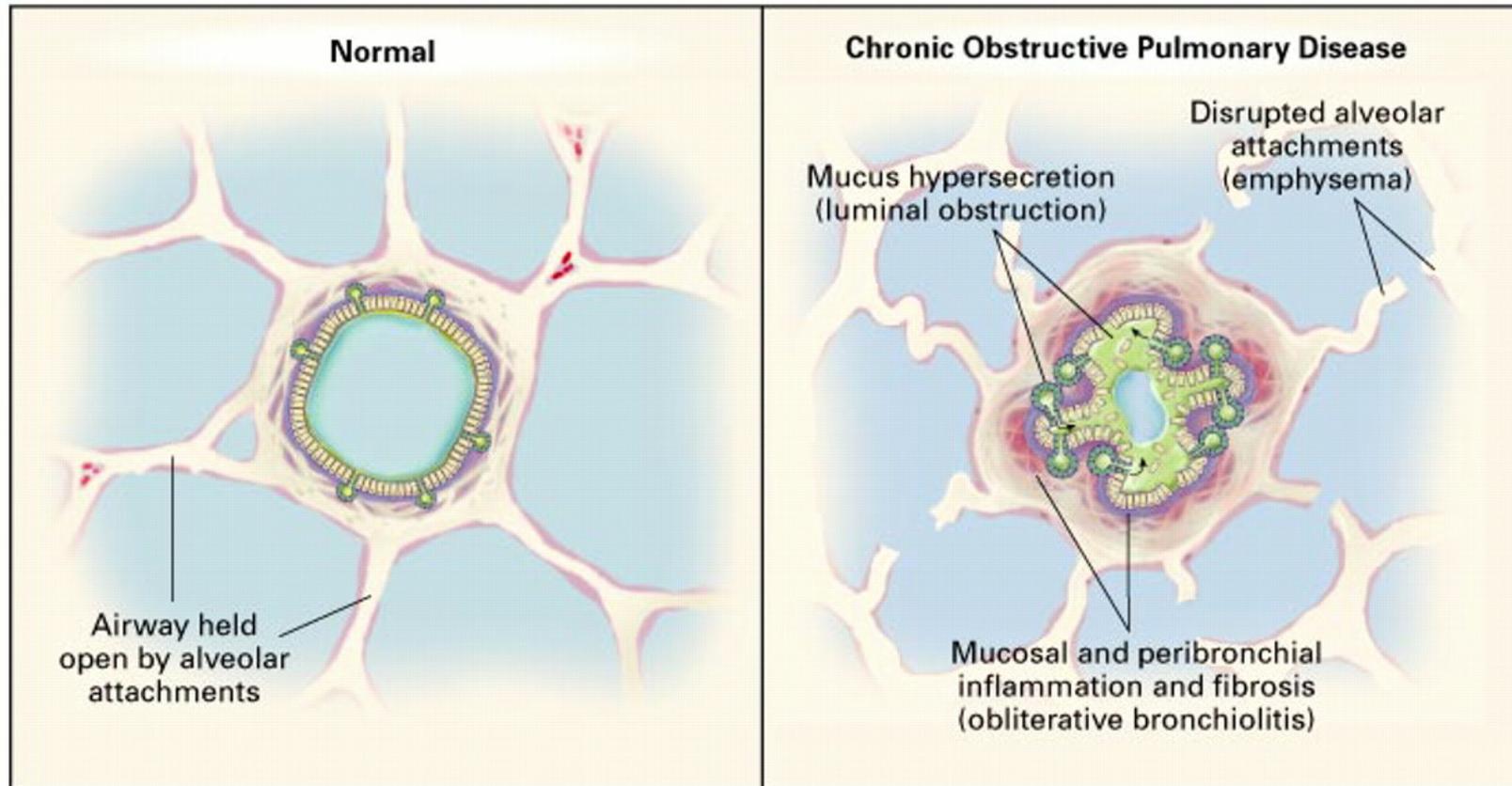
Alveoli with emphysema



Microscopic view of normal alveoli

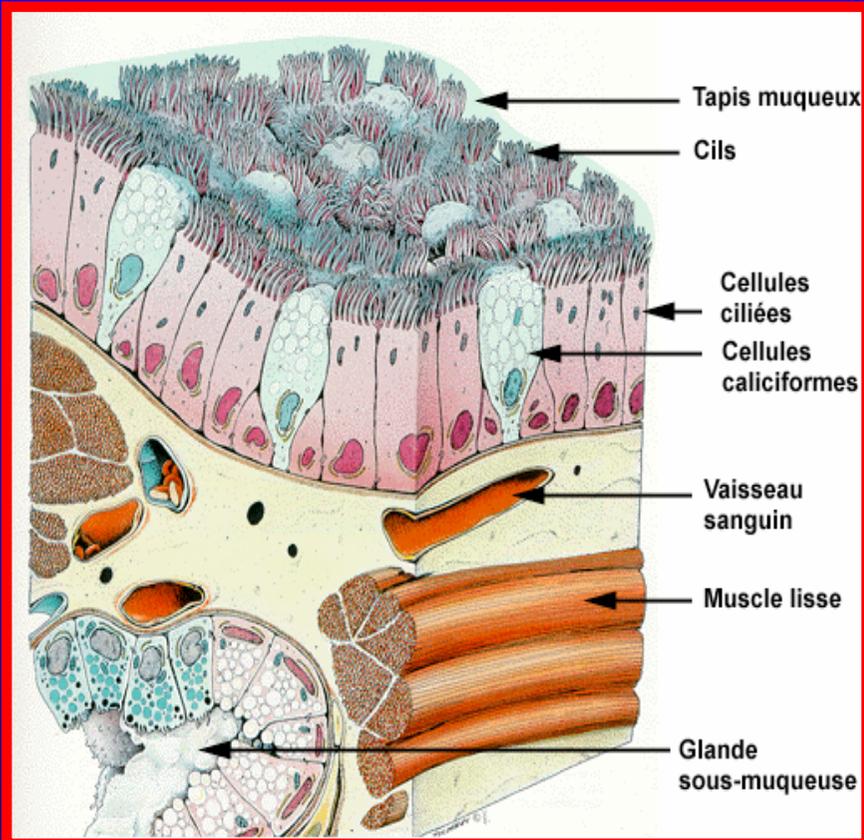


# LESIONS ANATOMIQUES

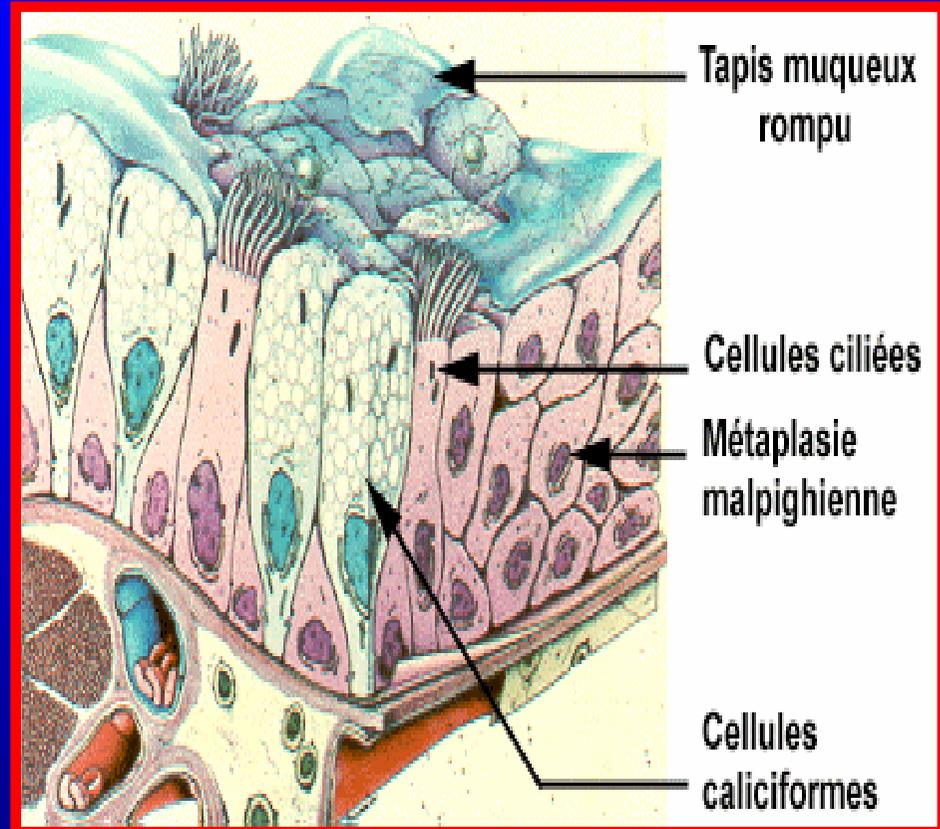


*Barnes PJ. N Engl J Med 2000 ; 343 : 269-80*

## Bronche Normale



## BPCO



# Rôle de la surinfection dans l'aggravation

- Plusieurs mécanismes sont invoqués pour expliquer le rôle de la surinfection dans l'aggravation des BPCO
  - ✓ Altération de la clairance muco-ciliaire
  - ✓ Augmentation de la production de mucus
  - ✓ Diminution de la production d'IgA, d'IgG
  - ✓ Afflux de cellules inflammatoires (leucocytes) et libération de leurs médiateurs
  - ✓ De plus, les complexes antigènes bactériens -anticorps pourraient induire, par la production indirecte de protéases et de radicaux libres de l'oxygène, des lésions du tissu broncho-pulmonaire



# Causes des exacerbations des BPCO

**Infection  
Bactérienne/ Virale  
50-60%**

**Allergie**

**exacerbations de BPCO**

**Pollution  
Atmosphérique**

**Climatique  
Hiver**

# Étiologies infectieuses des exacerbations

- **Etiologies variables : origine infectieuse +/- 50%**

- **Origine Bactérienne : 40-60%**

- *Haemophilus I* +++.

- *Moraxella C* +++.

- *Streptococcus Pn* +++.

- Pseudomonas, entérobactéries, SARM

- **Origine virale : 30%**

- Rhinovirus

- **Bactéries atypiques : 10%**

- Chlamydia Pn.

Connors et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1996

Burgel et al. *Med Mal Infect* 2006

Nouira et al. *Réanimation* 2003

# Causes des exacerbations des BPCO

**Infection  
Bactérienne/ Virale  
50-60%**

**Allergie/ Toxique**

**exacerbations de BPCO**

**Pollution  
Atmosphérique**

**Climatique  
Hiver**

# ATB et BPCO!!!

## Commentaire

### Les antibiotiques pour les exacerbations aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives

R. Andrew Melvor MD MSc FRCPC

Acute  
Pulmo  
Are Antik

### The Use of Antibiotics in Acute Bronchitis and Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis

JONATHAN E. RODNICK, MD, and JAMES K. GUDE, MD, San Francisco and Santa Rosa, California

#### ANTEAB

Étude de l'intérêt de l'administration d'une antibiothérapie précoce dans le traitement curatif des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive admis en réanimation médicale polyvalente ou respiratoire

M. Fartoukh<sup>1</sup>, T. Similowski<sup>2</sup>, C. Brun-Buisson<sup>3</sup>



[Display Settings:](#)  Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

[Send to:](#)

**Filter your results:**



The following term was ignored: +



See the search [details](#).

All (1240)

[Free Full Text \(306\)](#)

[Review \(357\)](#)

**Results: 1 to 20 of 1240**

<< First < Prev Page 1 of 62 Next > Last >>



[Display Settings:](#)  Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

[Send to:](#)

**Filter your results:**



The following terms were ignored: +, +



See the search [details](#).

All (117)

[Free Full Text \(24\)](#)

[Review \(28\)](#)

**Results: 1 to 20 of 117**

<< First < Prev Page 1 of 6 Next > Last >>

# Sociétés Savantes

|                                     |                                |                                |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>SPILF 2001</b>                   | 3 critères Anthonisen          | Amox-acclav<br>C1G/Doxycycline |
| <b>AFSSAPS 2001</b>                 | Fièvre pds 3j<br>Ou 2 critères | Amox-acclav<br>C1G/Doxycycline |
| <b>Canadien<br/>Guidelines 2003</b> | Purulence de<br>l'exacerbation | Amox/C2G/C3G/macrolide         |
| <b>SPLF 2003</b>                    | Purulence de<br>l'exacerbation | Pristinamycine/Amox/Dox        |
| <b>ATS 2004</b>                     | Purulence de<br>l'exacerbation | Amox/C2G/C3G                   |
| <b>Gold 2005</b>                    | 3 critères Anthonisen          | Amox/<br>Doxycycline/Bactrim   |

# **3 situations!!!**

- 1. ATB et Prévention des exacerbations des BPCO**
- 2. ATB et Traitement des exacerbations légères**
- 3. ATB et Traitement des exacerbations modérées à sévères nécessitant l'hospitalisation**

**ATB et Prévention des exacerbations des  
BPCO**

# ATB et Prévention des exacerbations des BPCO

Revue des Maladies Respiratoires (2010) 27, XI-XVI



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



**Annexes du texte**

**« Traitement pharmacologique de la BPCO »**

**Traduction des recommandations  
GOLD 2008 sur la prise en charge  
pharmacologique de la BPCO**

- Il a été montré qu'un traitement antibiotique prophylactique n'a pas d'effet sur la fréquence des exacerbations de la BPCO.
- Il n'y a pas de preuve actuelle que le traitement antibiotique est utile, sauf pour le traitement des exacerbations d'origine infectieuses  
(Niveau de preuve A).

# Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis

Toni Staykova<sup>1</sup>, Peter N Black<sup>2</sup>, Emme E Chacko<sup>3</sup>, Phillipa Poole<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Health Services for Older People, Auckland Hospital, Auckland, New Zealand. <sup>2</sup>Dept of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand. <sup>3</sup>Dept of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand. <sup>4</sup>University of Auckland, Auckland, New Zealand



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

---

Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Review)

Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

# Résultats

- Neuf études randomisées ont été incluses (ATB Vs Placebo; toutes avant 1970)
- Plusieurs type d'ATB: pénicillines, Cyclines,...
- Durée du TTT: 3mois – 1 année
- 1055 patients inclus

# Conclusion

- There was a small reduction in the number of exacerbations per patient per year with prophylactic antibiotics but this was not statistically significant.
- The authors conclude that prophylactic antibiotics do not have a place in routine treatment because of concerns about the development of antibiotic resistance and the possibility of adverse events.

# ATB et Prévention des exacerbations des BPCO

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 25, 2011

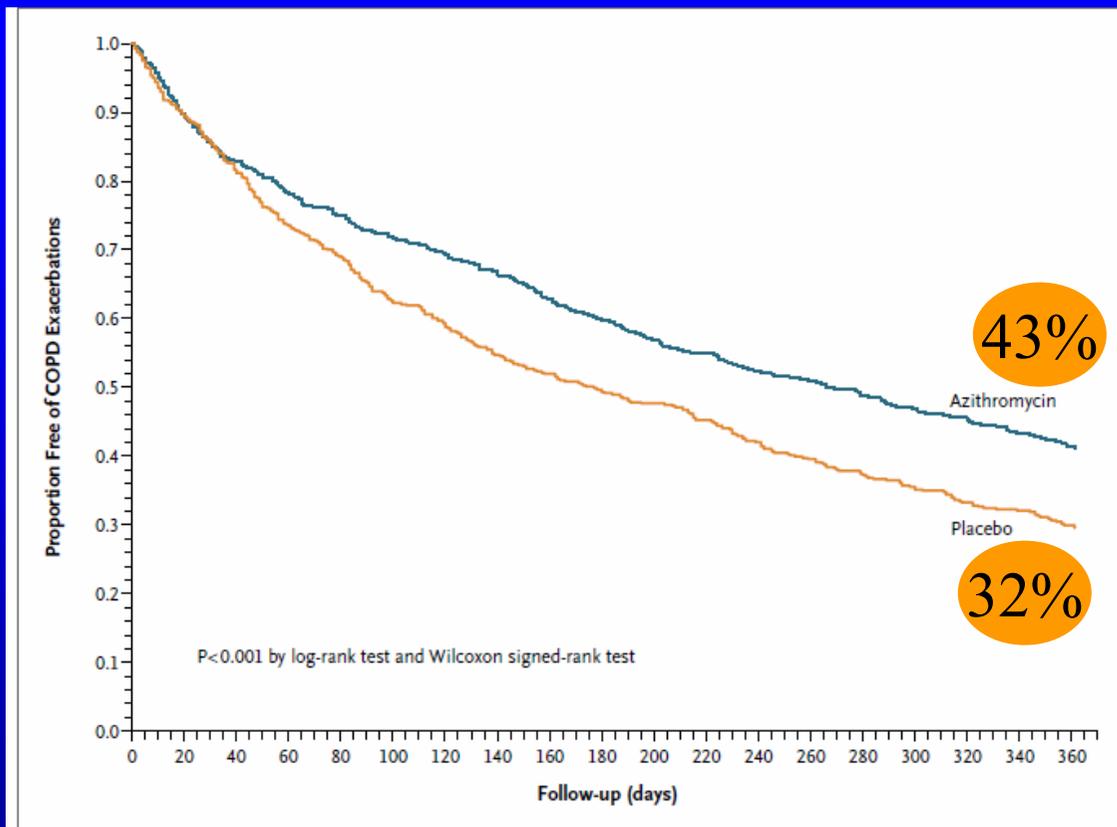
VOL. 365 NO. 8

### Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

Richard K. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casaburi, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerard J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Mark T. Dransfield, M.D., MeiLan K. Han, M.D., Stephen C. Lazarus, M.D., Barry Make, M.D., Nathaniel Marchetti, M.D., Fernando J. Martinez, M.D., Nancy E. Madinger, M.D., Charlene McEvoy, M.D., M.P.H., Dennis E. Niewoehner, M.D., Janos Porsasz, M.D., Ph.D., Connie S. Price, M.D., John Reilly, M.D., Paul D. Scanlon, M.D., Frank C. Sciurba, M.D., Steven M. Scharf, M.D., Ph.D., George R. Washko, M.D., Prescott G. Woodruff, M.D., M.P.H., and Nicholas R. Anthonisen, M.D., for the COPD Clinical Research Network

# Prospective randomisée

- Prospective randomisée
- 1142 patients:
  - 570 participants ont reçu azithromycine (dose of 250 mg/J) pendant 1 année
  - 572 participants reçoivent du placebo
- Suivi sur 1 an.



**Figure 2. Proportion of Participants Free from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) for 1 Year, According to Study Group.**

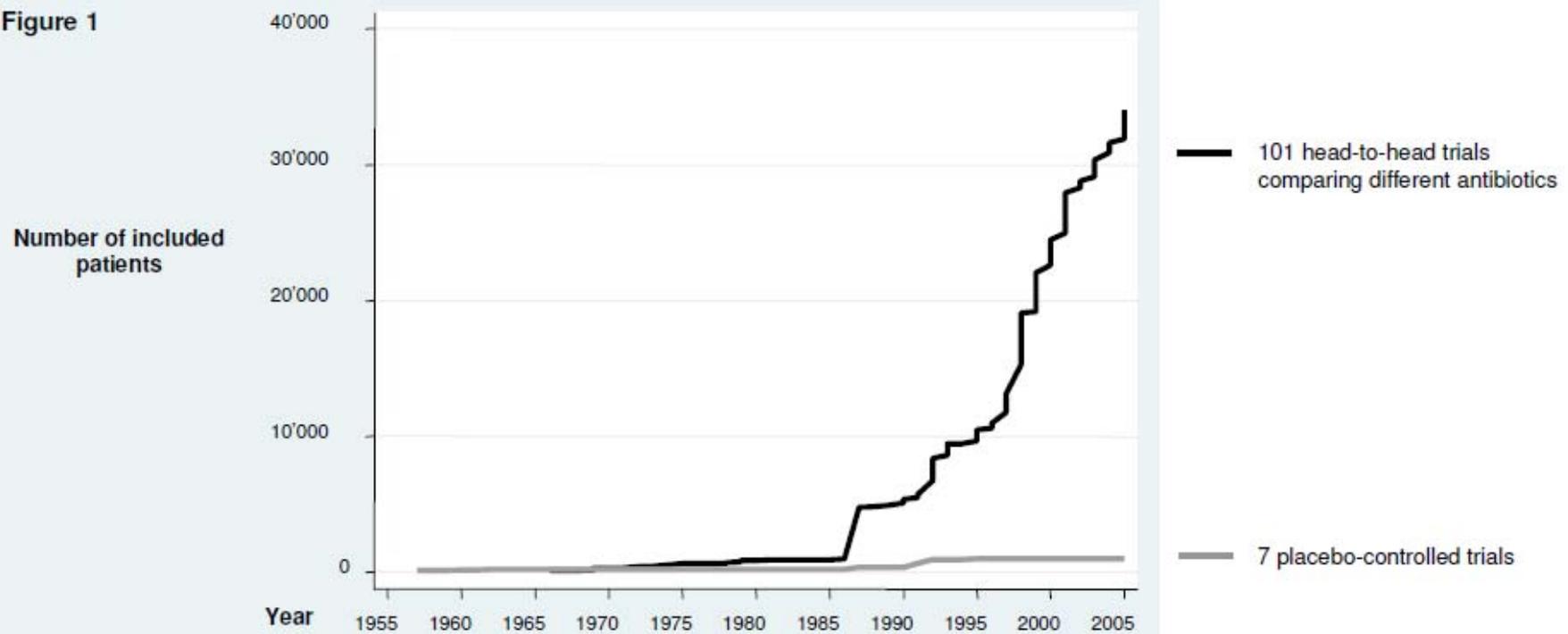
The analyses were based on the participants who were randomly assigned to the group minus those who did not return for any follow-up assessment — 558 participants in the azithromycin group, of whom 317 (57%) had an acute exacerbation, and 559 in the placebo group, of whom 380 (68%) had an acute exacerbation.

# Mais...

- Pourcentage des patients traités par une corticothérapie par voie générale non précisée
- Taux d'hospitalisation ( 156 vs 200;  $p= 0.14$ )
- Consultations aux urgences: 199 vs 257;  $p= 0.48$
- Effets indésirables: Troubles digestifs non mentionnés
- Baisse de l'audition (25% vs. 20%,  $P = 0.04$ )
- Résistance aux macrolides: 81% vs 41 % ( $p < 0.01$ )

**ATB et Traitement des exacerbations  
légères**

Figure 1



| Number of trials   | Year | 1955-1960 | 1960-1965 | 1965-1970 | 1970-1975 | 1975-1980 | 1980-1985 | 1985-1990 | 1990-1995 | 1995-2000 | 2000-2005 |
|--------------------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Placebo-controlled | 0    | 2         | 3         | 3         | 3         | 3         | 3         | 4         | 7         | 7         | 7         |
| Head-to-head       | 0    | 0         | 0         | 5         | 9         | 13        | 14        | 22        | 43        | 76        | 101       |

*BMC Medicine* 2008, 6:28 doi:10.1186/1741-7015-6-28

Éditorial

**L'antibiothérapie dans les exacerbations de BPCO :  
un traitement permettant d'accepter l'incertitude ?**

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 241-4

## Résultats de l'étude d'Anthonisen : taux de succès à J21.

|                                    | <b>Placebo</b>       | <b>Antibiothérapie <sup>1</sup></b> | <b>P</b>    |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|
| Type 1 (n = 141)                   | 31/69 (45 %)         | 44/68 (65 %)                        | 0,03        |
| Type 2 (n = 152)                   | 45/73 (62 %)         | 54/74 (73 %)                        | 0,20        |
| Type 3 (n = 68)                    | 23/33 (70 %)         | 26/34 (76 %)                        | 0,77        |
| <b>Total (N = 362)<sup>2</sup></b> | <b>99/175 (57 %)</b> | <b>124/176 (70 %)</b>               | <b>0,01</b> |

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.

**Tableau II.**

Études comparatives à un placebo de l'antibiothérapie au cours des exacerbations de BPCO, analysées par l'AFSSAPS.

| Auteur              | Patients                            | Critères d'exacerbation                          | Maladie respiratoire                           | Antibiothérapie                                  | Critères de jugement  | Conclusions                                      |
|---------------------|-------------------------------------|--|--|--|---|--|
| Elmes, 1957 [16]    | Externes (n = 113)                  | Non précisés                                     | Légère   | Tétracycline                                     | Clinique (nb de jours de la maladie)  | Pas de différence (moins de jours d'absentéisme) |
| Berry, 1960 [17]    | Externes (n = 53)                   | Un signe d'aggravation de la bronchite chronique | Légère à modérée                               | Tétracycline                                     | Score des symptômes   | AB > placebo                                     |
| Antonisen, 1987 [4] | Externes (n = 173)                  | 1 à 3 parmi ↑ dyspnée, toux, expectoration       | Légère à modérée                               | Tétracycline, cotrimoxazole ou amoxicilline 10 j | Durée des symptômes   | AB > placebo si ≥ 2 symptômes                    |
| Jorgensen, 1992 [8] | Externes (n = 278)                  | Modification de l'expectoration                  | Légère   | Amoxicilline 1,5 g × 7 j                         | Clinique (jugement du médecin), DEP <sup>3</sup>  | Pas de différence (succès 63 % vs 64 %)          |
| Elmes, 1965 [18]    | Hospitalisés (n = 56)               | Non précisés                                     | Légère   | Ampicilline                                      | Clinique – DEP Absentéisme  | Pas de différence                                |
| Petersen, 1967 [19] | Hospitalisés (n = 19)               | Non précisés                                     | Légère   | Chloramphénicol 2 g × 10 j                       | Clinique – DEP  | Pas de différence                                |
| Pines, 1968 [7]     | Hospitalisés (n = 30)               | Expectoration purulente, DEP < 200               | Sévère (PCO <sub>2</sub> moyenne 70)           | Pénicilline 14 j + Streptomycine 7 j             | Clinique – DEP  | AB >> placebo                                    |
| Pines, 1972 [11]    | Hospitalisés (n = 259) <sup>1</sup> | Expectoration purulente, DEP < 200               | Modérée  | Tétracycline ou Chloramphénicol 12 j             | Clinique (jugement du médecin) – DEP  | AB > placebo <sup>2</sup>                        |
| Nicotra, 1982 [20]  | Hospitalisés (n = 40)               | ↑ toux, expectoration, dyspnée                   | Modérée (PCO <sub>2</sub> 42 à 45, pH NI)      | Tétracycline 7 j                                 | Clinique (jugement du patient et du médecin), PaO <sub>2</sub> , DEP à 7 j <sup>3</sup> | Pas de différence                                |
| Manresa, 1987 [21]  | Hospitalisés (n = 19)               | ↑ toux, expectoration, dyspnée                   | Modérée à sévère (PCO <sub>2</sub> moy. 59-66) | Céfaclor 1,5 g × 8 j                             | Clinique (expectoration) <sup>3</sup>   | Pas de différence                                |

# Études Comparatives: Placébo vs ATB dans les exacerbations légères

| Études                    | Patients            | ATB                 | Jugement                       | Conclusion                                    |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|---|
| <b>Elmes</b><br>1957      | Externes<br>(n:113) | Cyclines            | Nb Jours Mal                   | Pas de Différences                            |
| <b>Jorgensen</b><br>1992  | Externes<br>(n:278) | Cyc/Amox            | Clinique/DEP                   | Pas de Différences                            |
| <b>Peterson</b><br>1967   | Hôpital<br>(n:19)   | Phénicolé           | Clinique/DEP                   | Pas de Différences                            |
| <b>Pines</b><br>1972      | Hôpital<br>(n:259)  | Cyclines<br>Phéni   | Clinique/DEP                   | <b>AB &gt; Placebo</b>                        |
| <b>Nicorta</b><br>1982    | Hôpital<br>(n:40)   | Cycline             | Clinique/PaO <sub>2</sub> /DEP | Pas de Différences                            |
| <b>Anthonisen</b><br>1987 | Externe<br>(173)    | Cyc/Amox<br>Bactrim | Nb Jours Mal                   | Pas de Différence<br>sauf si > 2<br>symptomes |

# ATB et Traitement des exacerbations légères

**BMC Medicine**



Research article

**Open Access**

**Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review**

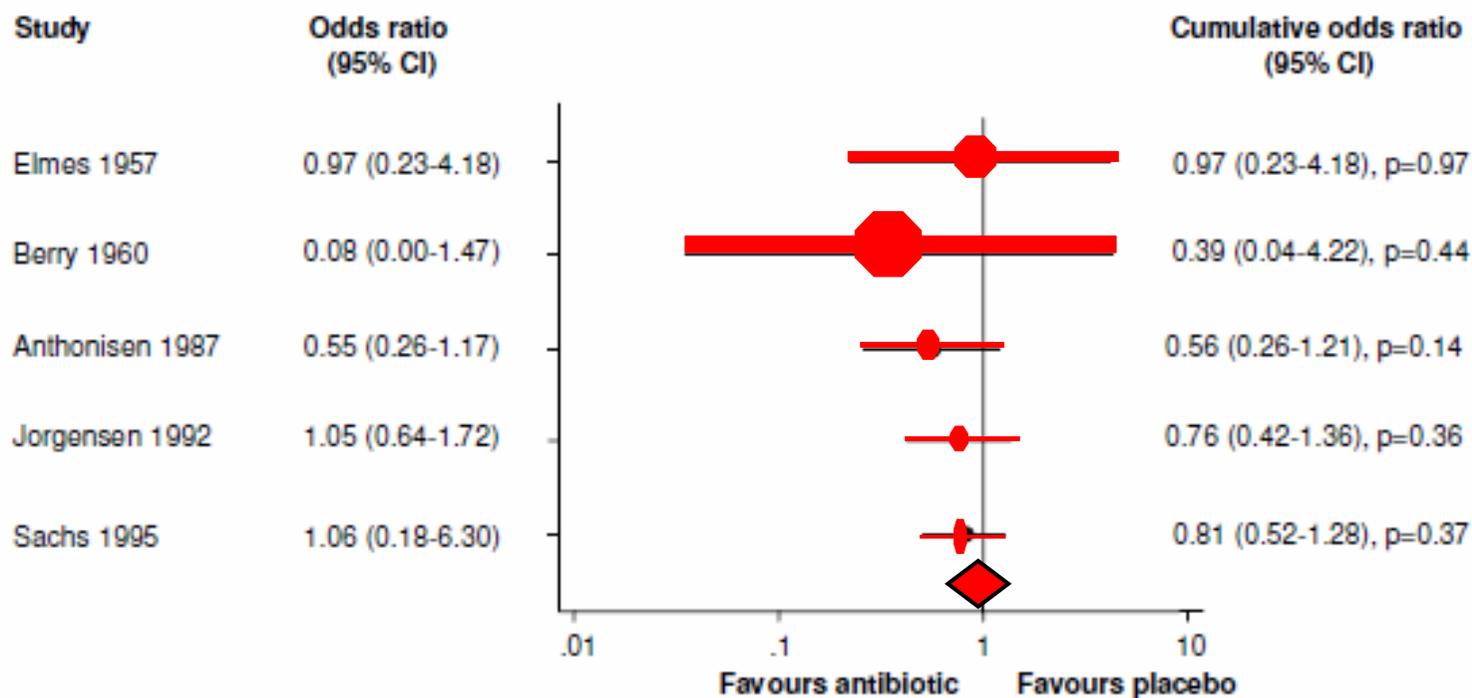
Milo A Puhan<sup>\*1,2</sup>, Daniela Vollenweider<sup>1</sup>, Johann Steurer<sup>1</sup>,  
Patrick M Bossuyt<sup>3</sup> and Gerben ter Riet<sup>4</sup>

*BMC Medicine* 2008, **6**:28 doi:10.1186/1741-7015-6-28

# Méta-analyse

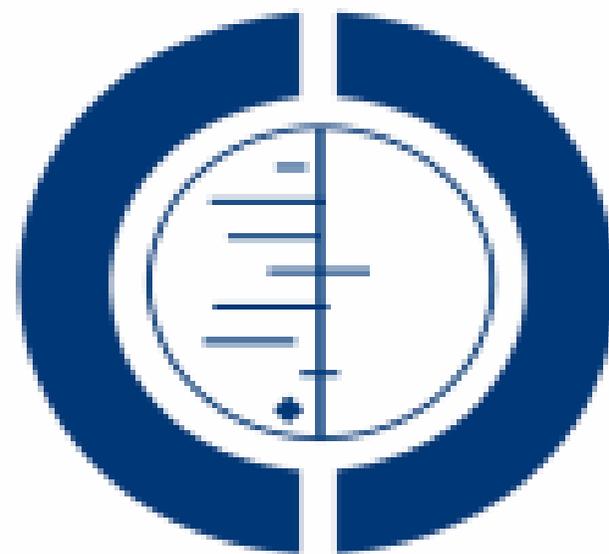
- 7 études analysées
- 990 patients non hospitalisés avec une exacerbation légère à modérée
- Efficacité:
  - Amélioration de la symptomatologie
  - Changement de TTT ATB

Figure 2



**Figure 2**  
**Evidence on the effects of antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.** Cumulative meta-analyses of placebo-controlled trials, which evaluated the effects of antibiotics on treatment failure in patients with mild to moderate exacerbations.

Ram FSE, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes N



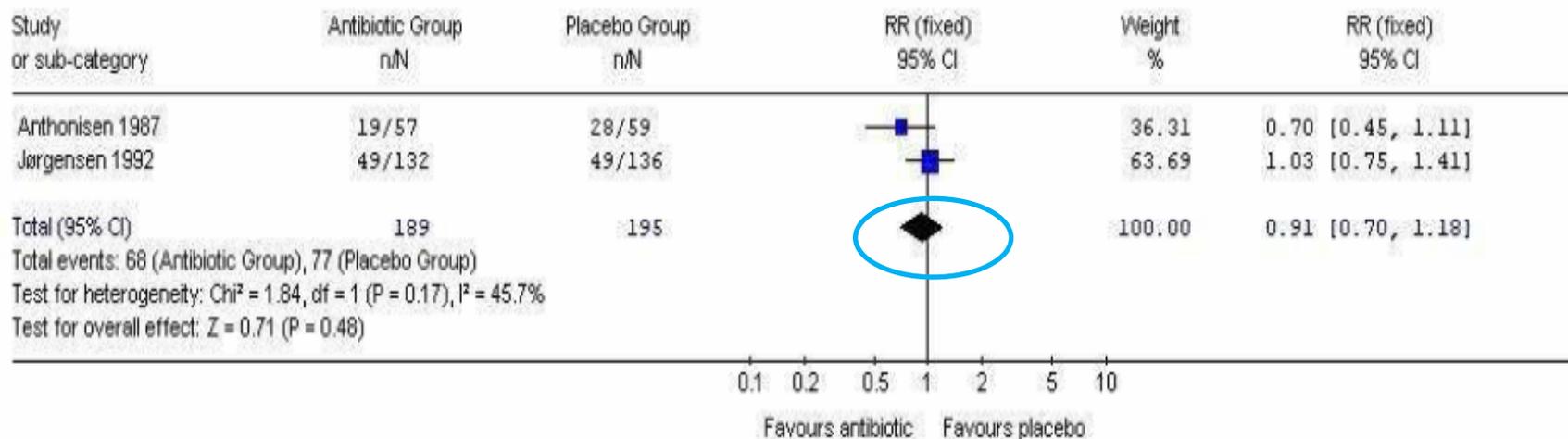
**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

**Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.**

# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Figure 03. Treatment Failure: re-analysis of data using only studies conducted in the community.

Review: \*Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Wiley incorporated)  
 Comparison: 01 Antibiotics versus placebo  
 Outcome: 02 Treatment failure (no resolution or deterioration of symptoms after trial medication of any duration or dea



- **Conclusion:** cumulative evidence from placebo-controlled trials did not show any significant effects of antibiotics on treatment failure in COPD patients with mild to moderate exacerbations.

**ATB et Traitement des  
exacerbations sévères**

## Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Meta-analysis.

Saint, Sanjay; Bent, Stephen; Vittinghoff, Eric; Grady, Deborah  
JAMA. 273(12):957-960, Mar 22, 1995.

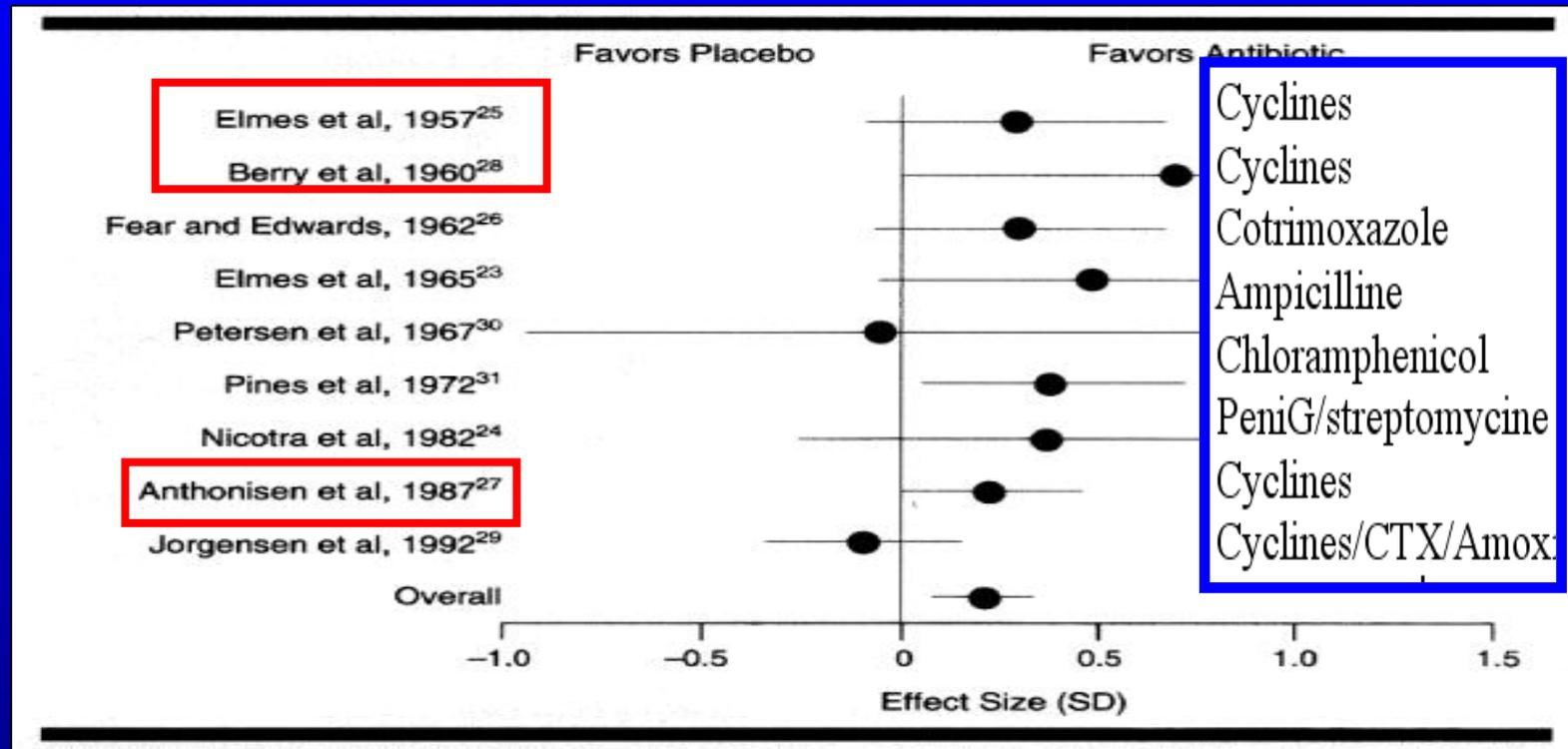


Figure 1 . Effect sizes of randomized trials and summary overall estimate. Effect size is the difference between the mean outcome in the antibiotic and placebo groups divided by the pooled SD. Horizontal lines denote 95% confidence intervals. Dots represent point estimates

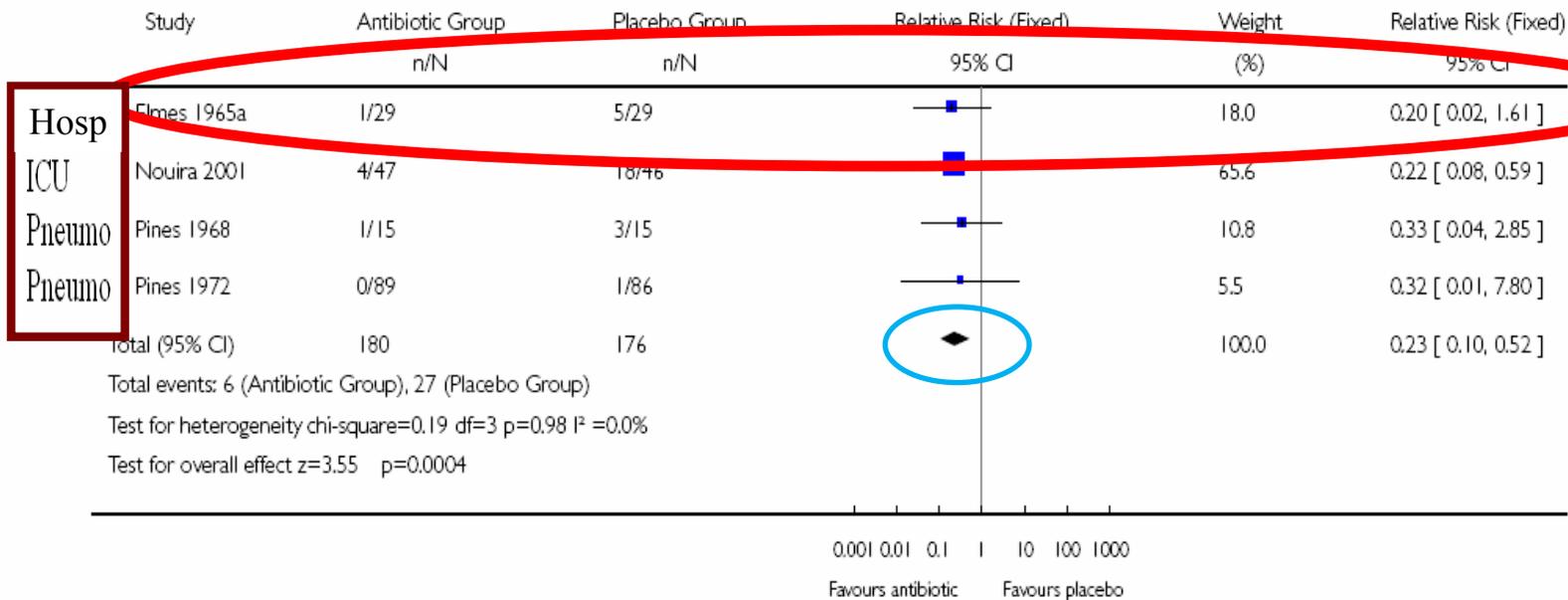
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.01. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 01 Mortality (short-term) during study intervention

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

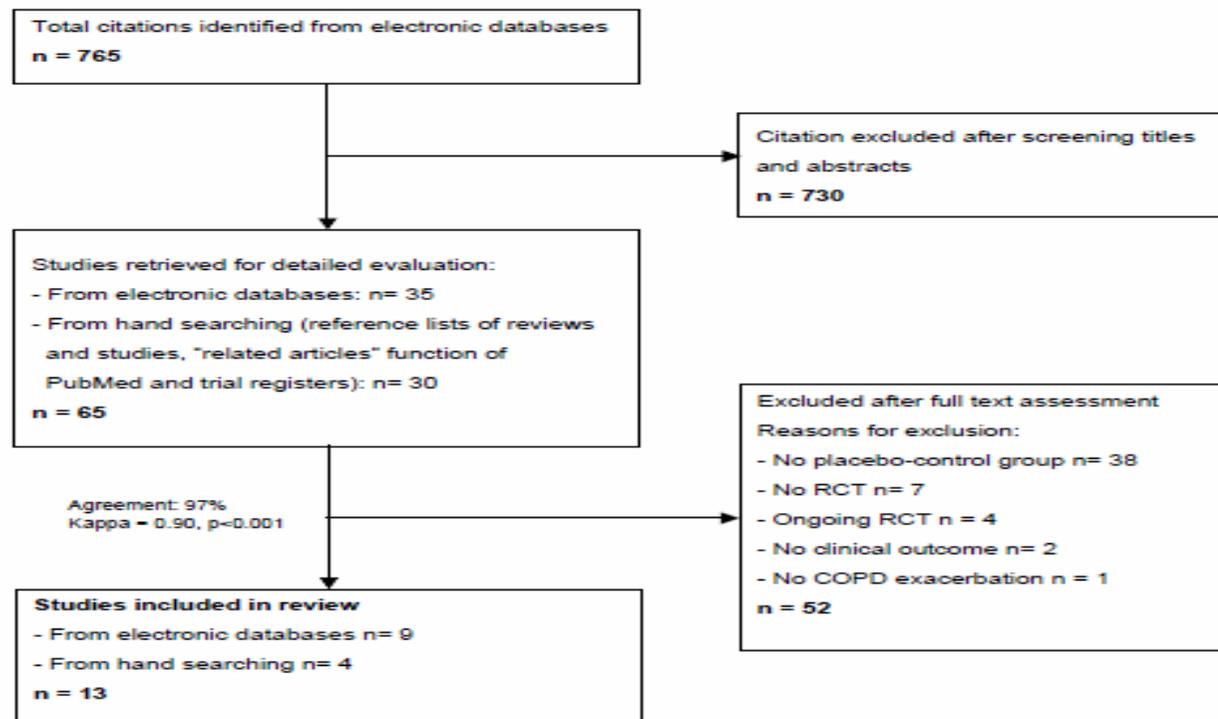
Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 01 Mortality (short-term) during study intervention



## Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review

Milo A Puhan\*, Daniela Vollenweider, Tsogyal Latshang, Johann Steurer and Claudia Steurer-Stey



**Figure 1**  
Study flow from identification to final inclusion of studies.

## Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review

Milo A Puhan\*, Daniela Vollenweider, Tsogyal Latshang, Johann Steurer and Claudia Steurer-Stey

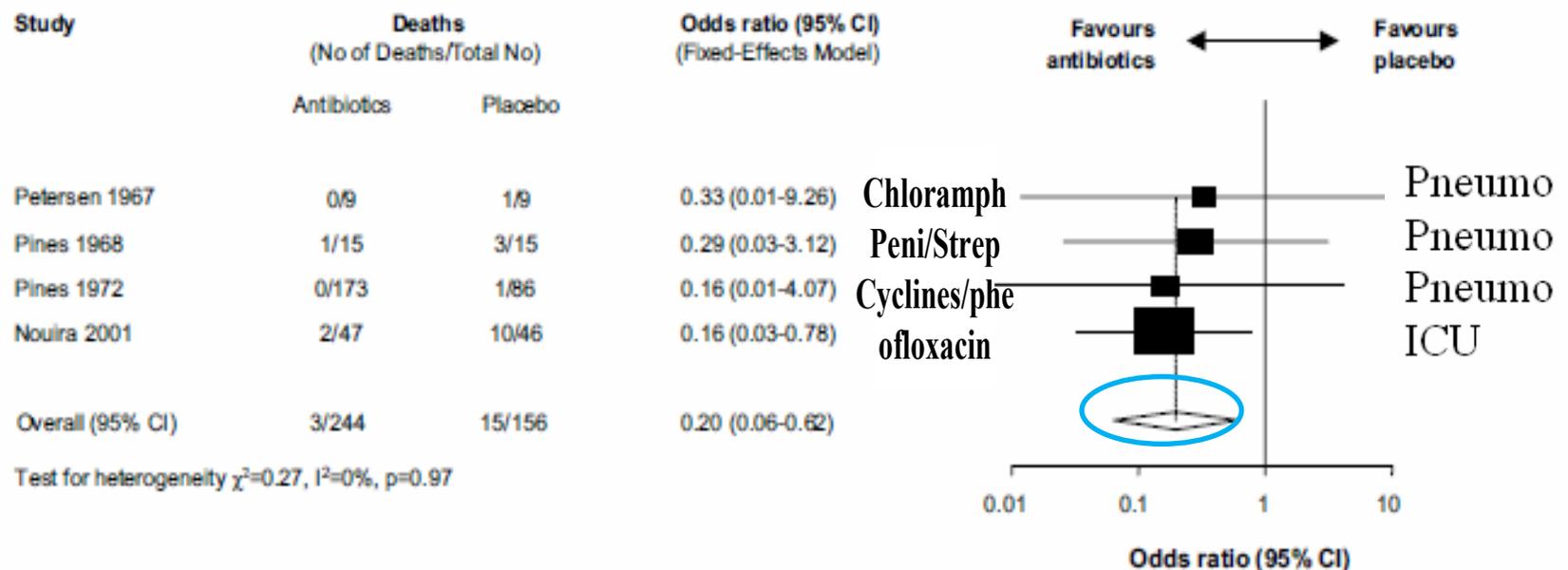


Figure 4

Forest plot showing the four studies that included patients with severe exacerbations. The x-axis represents the odds ratio for mortality. An odds ratio below 1 represents a lower chance of mortality with antibiotics. Studies not reporting mortality could not be included in the meta-analysis.

Ram FSE, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes N



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

**Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.**

## Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

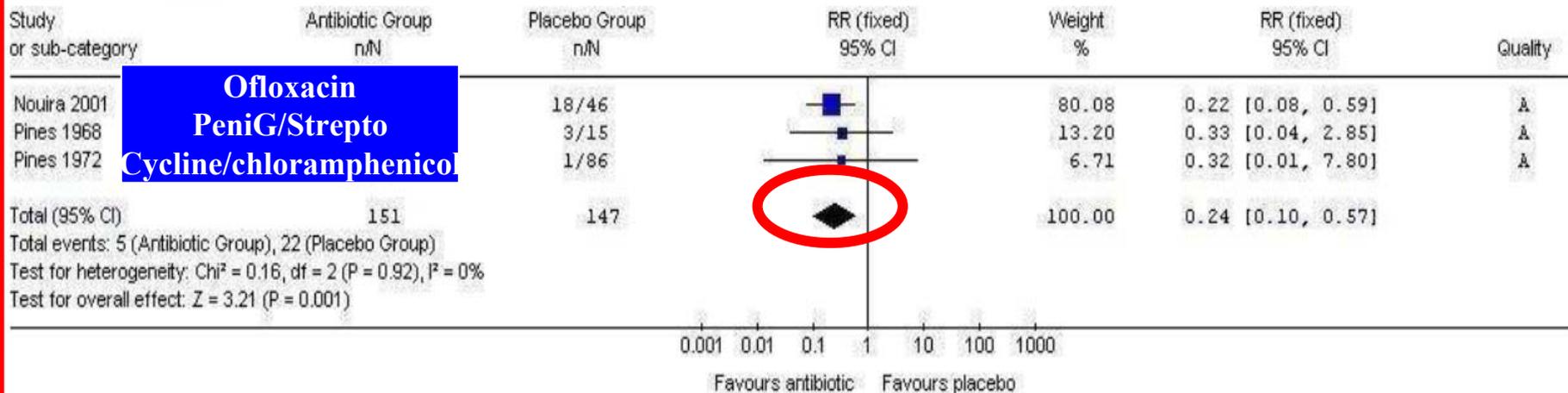
| <b>Paramètres</b>              | <b>Nombre d'études</b> |
|--------------------------------|------------------------|
| Nombre d'études randomisées    | <b>11</b>              |
| Nombre d'études dans l'hôpital | <b>8</b>               |
| Nombre d'étude en réanimation  | <b>1</b>               |
| Définition objective BPCO      | <b>8</b>               |
| Évaluation de la Mortalité     | <b>4</b>               |
| Échec Thérapeutique!!!         | <b>6</b>               |
| ATB utilisés!                  | <b>&gt; 15</b>         |
| Nombre de patients             | <b>917</b>             |

# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)



Figure I. Mortality: for studies that used an objective definition of COPD.

Review: \*Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease  
 Comparison: 01 Antibiotics versus Placebo  
 Outcome: 01 Mortality



# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

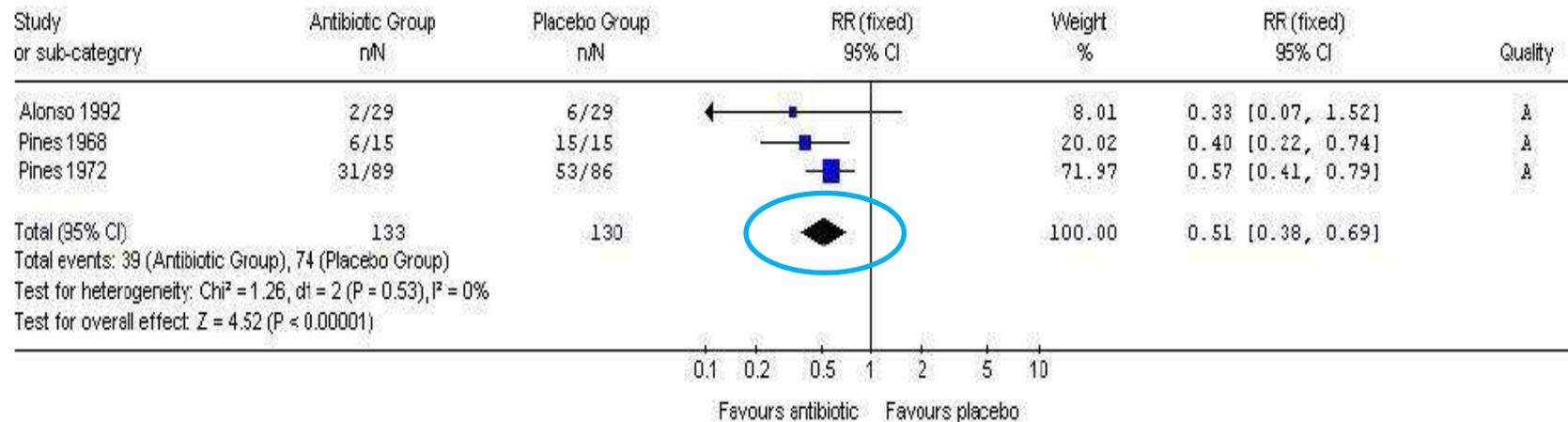
## Échec Thérapeutique et malades hospitalisés (aggravation, décès)

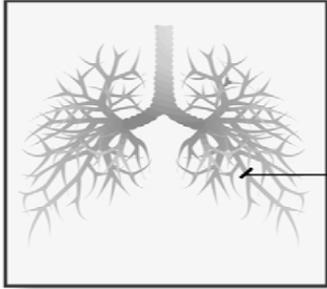
Figure 04. Treatment failure: for studies that used an objective definition of COPD.

Review: \*Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

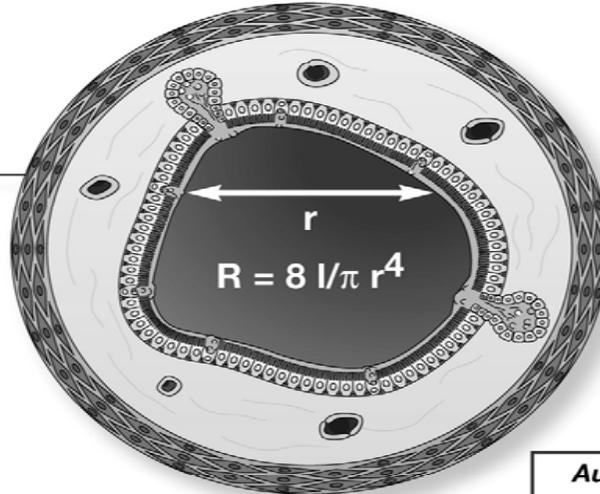
Comparison: 01 Antibiotics versus Placebo

Outcome: 02 Treatment Failure (no resolution or deterioration of symptoms after trial medication or death)

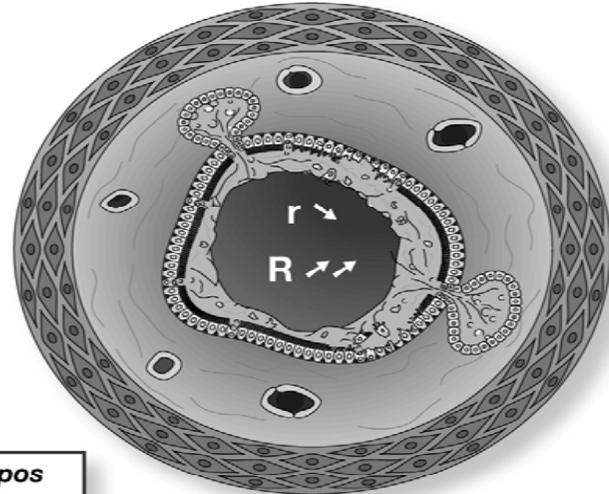




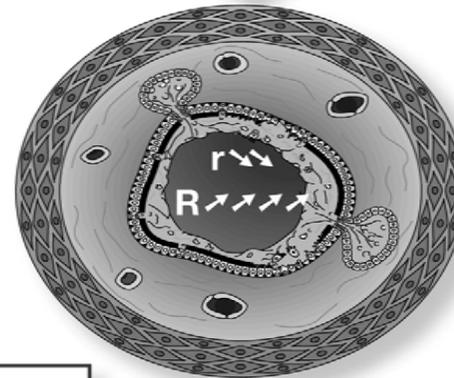
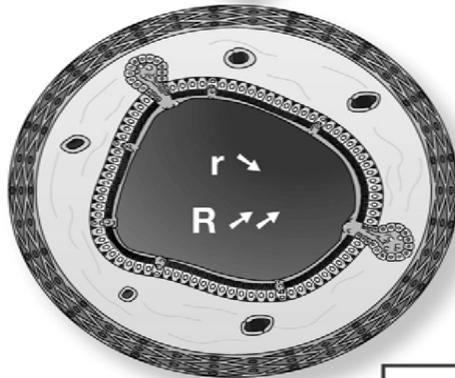
Bronche normale



Présence d'un œdème muqueux



Au repos



Bronchoconstriction

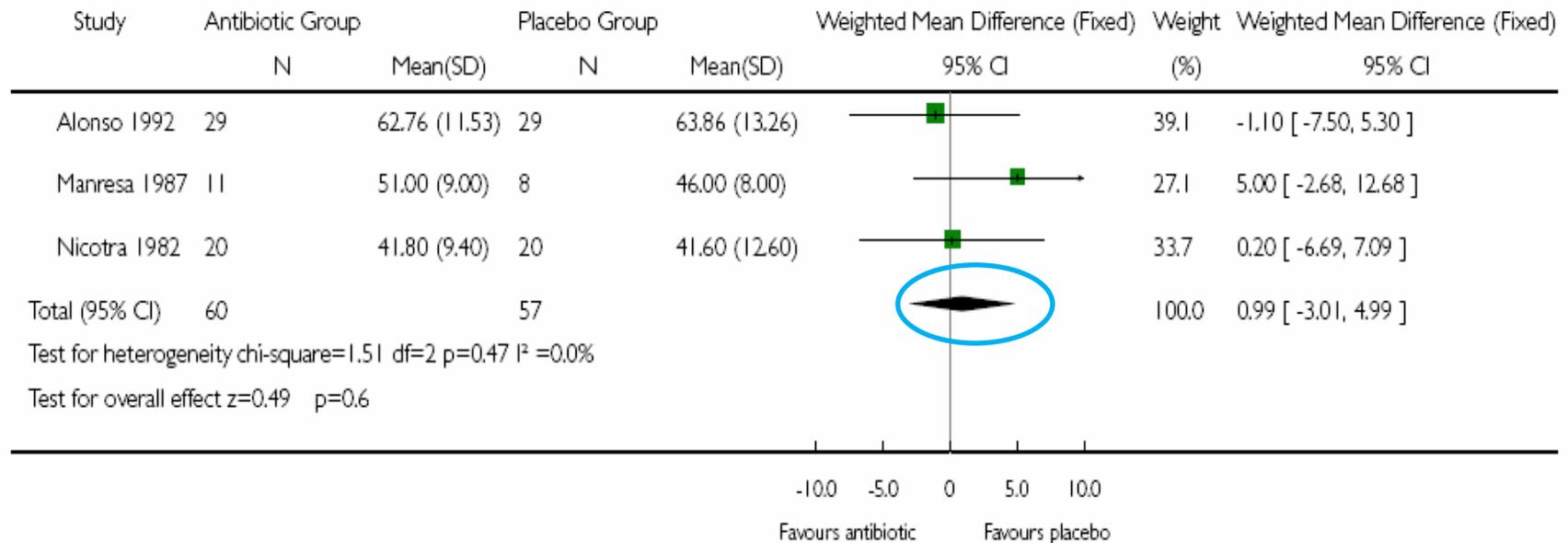
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.04. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 04 PaCO<sub>2</sub> (mmHg)

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 04 PaCO<sub>2</sub> (mmHg)



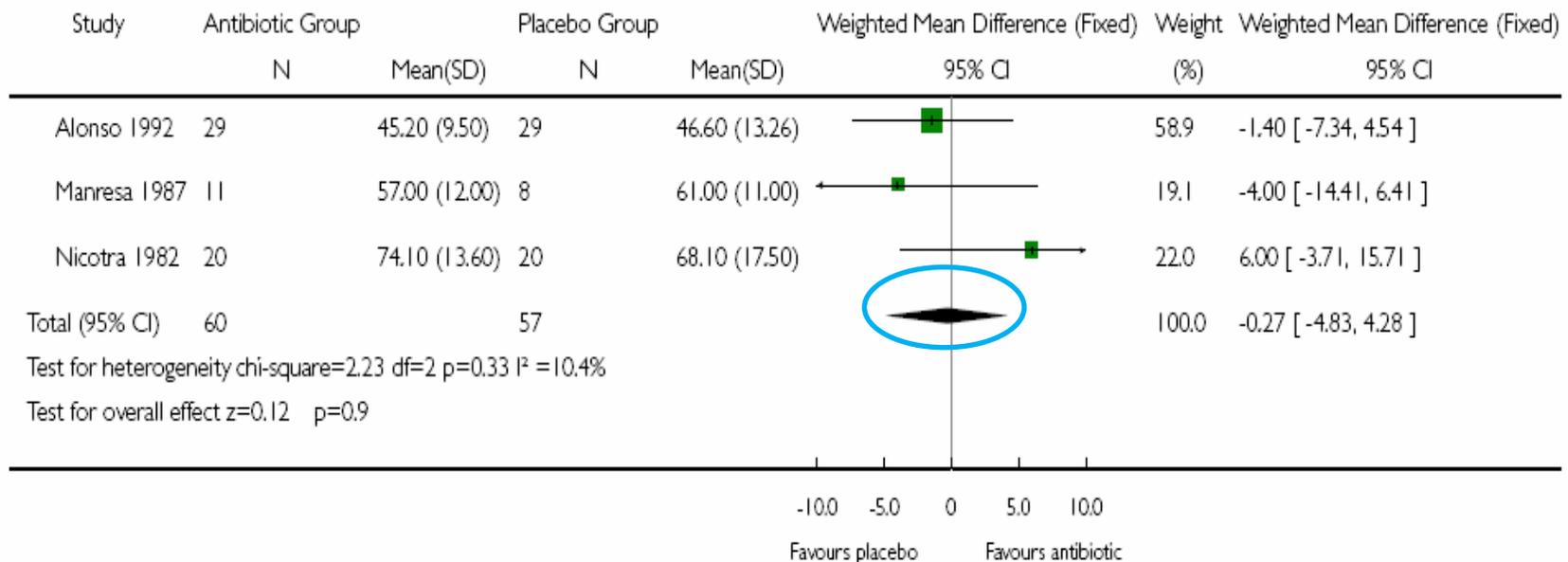
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.05. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 05 PaO<sub>2</sub> (mmHg)

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 05 PaO<sub>2</sub> (mmHg)



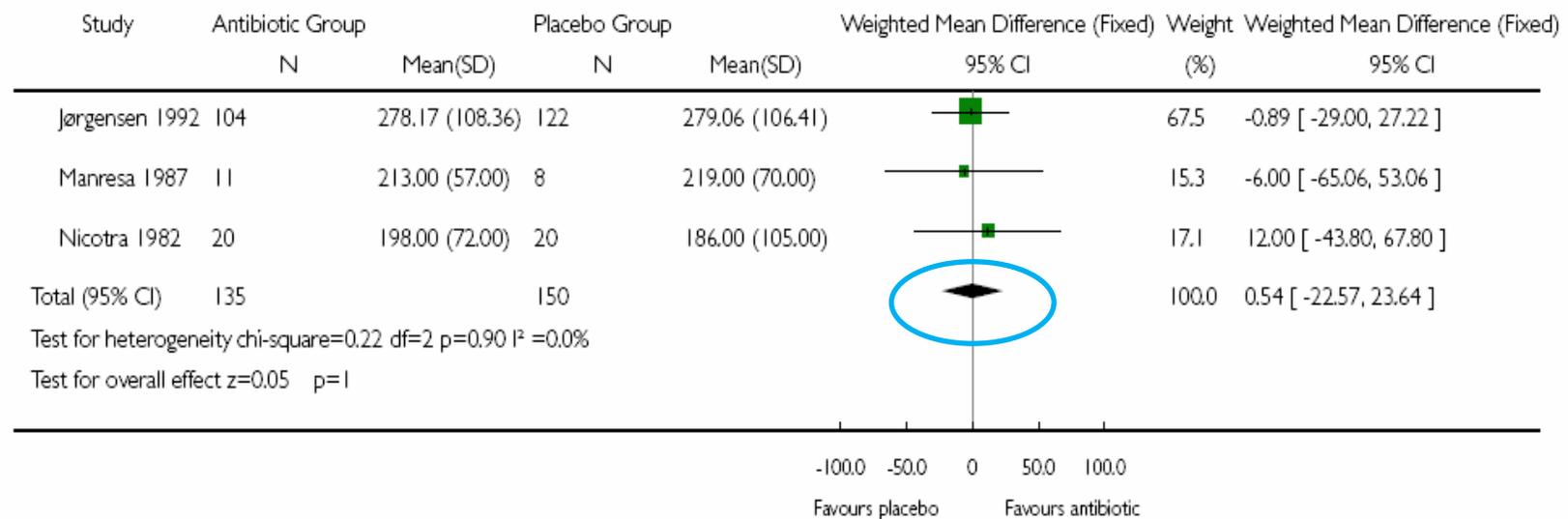
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.06. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 06 PEFR (L/min)

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 06 PEFR (L/min)



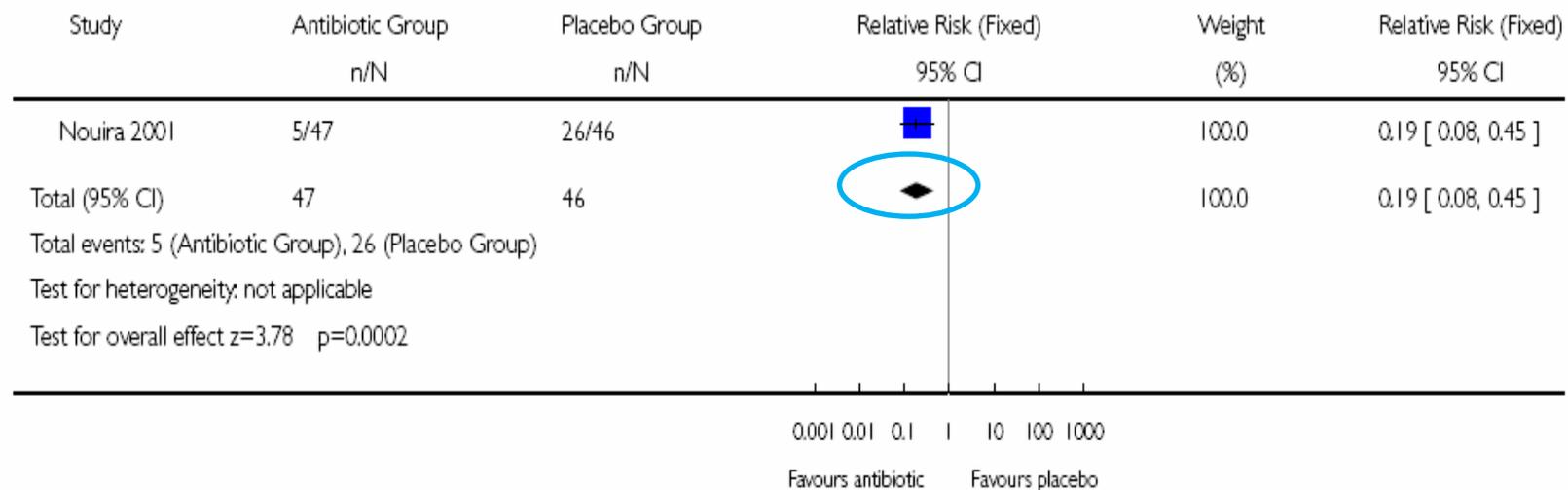
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.08. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 08 Need for additional antibiotics

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 08 Need for additional antibiotics



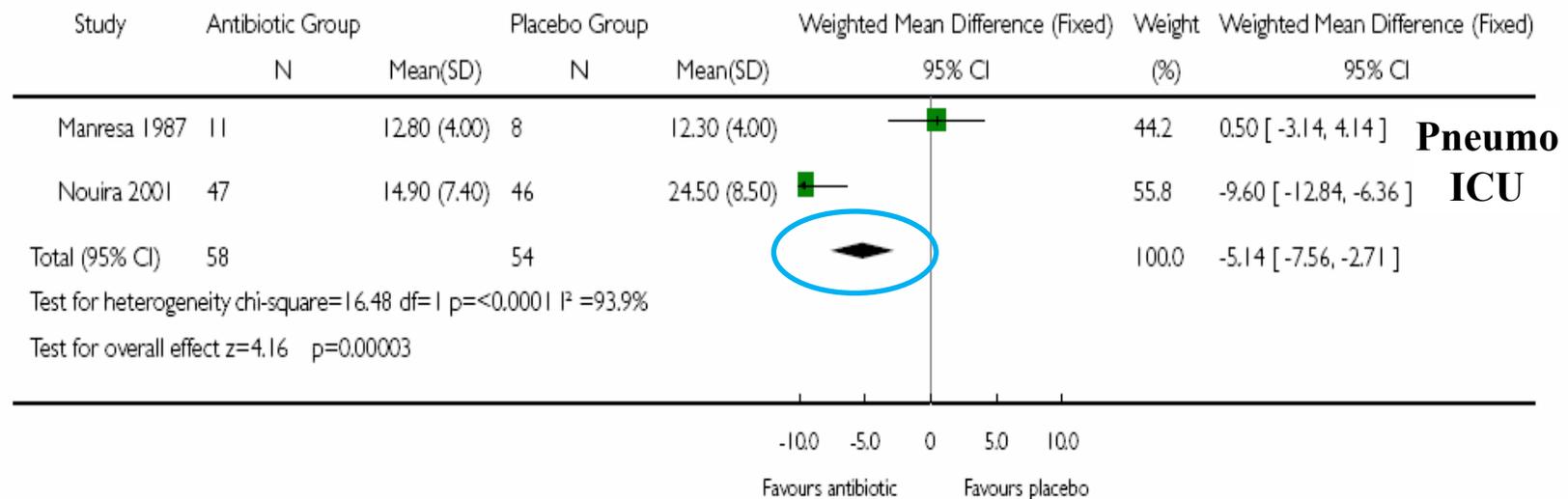
# Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

## Analysis 01.13. Comparison 01 Antibiotics versus placebo, Outcome 13 Duration of hospital stay (days)

Review: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 01 Antibiotics versus placebo

Outcome: 13 Duration of hospital stay (days)



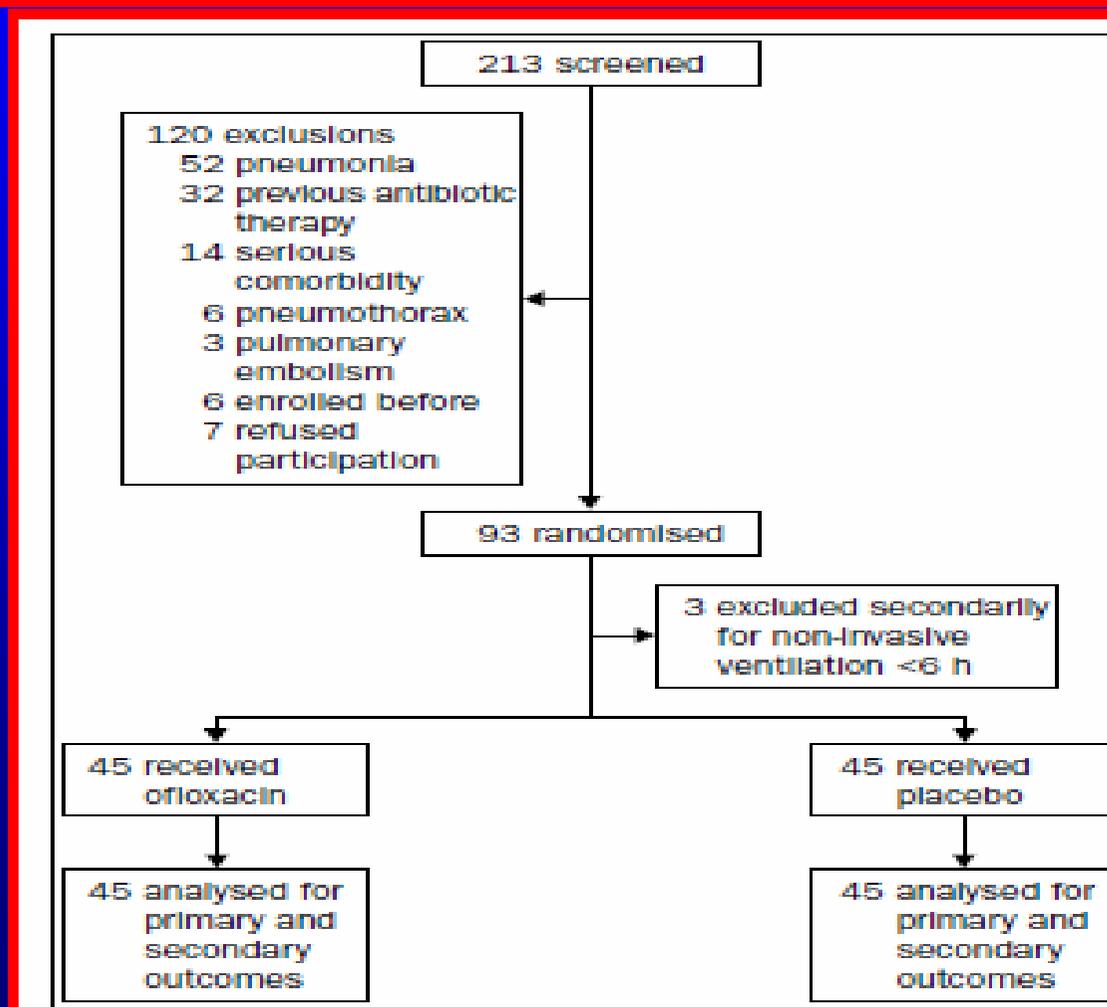
# **ATB et Traitement des exacerbations**

## **Problèmes des méta-analyses**

- 1. Choix de la molécule? > 20 molécules utilisées**
- 2. Le pourcentage de la corticothérapie systémique?**
- 3. Des populations très hétérogènes?**
- 4. Critères d'inclusion?**
- 5. Critères d'exclusions très différents?**
- 6. Critères d'efficacité très différents?**
- 7. Gravités très différentes?**
- 8. Une seule étude en réanimation?**

## Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial

Semir Nouira, Soudani Marghli, Makhlof Belghith, Lamia Besbes, Souheil Elatrous, Fekri Abroug



Lancet 2001; **358**: 2020–25  
See Commentary page 2013

## Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial

|  | <b>Ofloxacin<br/>(n=47)</b> | <b>Placebo<br/>(n=46)</b> |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Characteristic</b>                      |                             |                           |
| Age (years)                                | 66.2 (6.4)                  | 66.5 (9.8)                |
| Men  | 42 (89%)                    | 42 (91%)                  |
| Smoking (pack-year)                        | 55 (29)                     | 54 (26)                   |
| Duration of chronic bronchitis (years)     | 11 (7)                      | 11 (5)                    |
| Baseline FEV <sub>1</sub> (L/s)            | 0.79 (0.25)                 | 0.74 (0.23)               |
| Exacerbations, number during past year     | 1.7 (1.6)                   | 1.6 (1.2)                 |
| SAPSII                                     | 31 (9)                      | 35 (10)                   |
| Temperature (°C)                           | 37.5 (0.5)                  | 37.7 (0.4)                |
| ≥38.5°C                                    | 1 (2%)                      | 2 (4%)                    |
| Blood leucocytes/μL                        | 10 970 (3460)               | 11 560 (4250)             |
| ≥12 000                                    | 14 (30%)                    | 12 (26%)                  |
| <b>Blood gases*</b>                        |                             |                           |
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) | 210 (66)                    | 224 (72)                  |
| PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)                  | 74 (22)                     | 79 (21)                   |
| pH   | 7.22 (0.09)                 | 7.21 (0.06)               |
| <b>Initial ventilatory support</b>         |                             |                           |
| Non-invasive                               | 32 (68%)                    | 32 (69%)                  |
| Conventional                               | 15 (32%)                    | 14 (31%)                  |
| <b>Previous maintenance therapy</b>        |                             |                           |
| Aminophylline                              | 27 (57%)                    | 29 (63%)                  |
| Inhaled β <sub>2</sub> -agonists           | 22 (47%)                    | 19 (41%)                  |
| Home oxygen                                | 5 (11%)                     | 3 (6%)                    |
| <b>Concomitant drugs</b>                   |                             |                           |
| Aminophylline                              | 30 (64%)                    | 32 (69%)                  |
| Nebulised β <sub>2</sub> -agonists         | 22 (47%)                    | 22 (48%)                  |

Data are number of patients (%) or mean (SD). FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 s; SAPSII=simplified acute physiology score; \*PaO<sub>2</sub>=partial pressure of arterial oxygen; PaCO<sub>2</sub>=partial pressure of arterial carbon dioxide; FIO<sub>2</sub>=fractional inspiratory oxygen concentration. \*Done before initiation of mechanical ventilation.

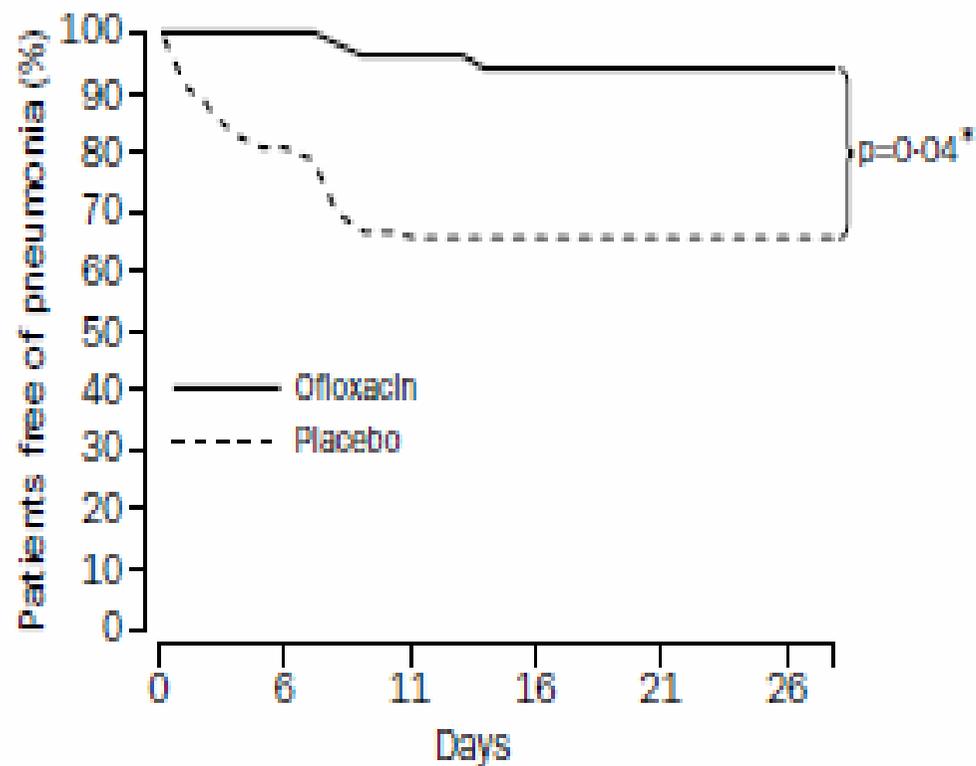
**Table 1: Baseline characteristics of randomised patients**

## Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial

|   | Ofloxacin<br>(n=47) | Placebo<br>(n=46) | Absolute risk<br>reduction<br>(95% CI) | p       |
|---|---------------------|-------------------|--|---------|
| <b>Primary outcome</b>                    |                     |                   |  |         |
| Death                                     |                     |                   |  |         |
| ICU                                       | 2 (4%)              | 8 (17%)           | 13.2 (0.8 to 25.6)                     | 0.05    |
| Hospital                                  | 2 (4%)              | 10 (22%)          | 17.5 (4.3 to 30.7)                     | 0.01    |
| Need for additional antibiotics           | 3 (6%)              | 16 (35%)          | 28.4 (12.9 to 43.9)                    | 0.0006  |
| Combined events                           | 5 (11%)             | 26 (57%)          | 45.9 (29.1 to 62.7)                    | <0.0001 |
| <b>Secondary outcome</b>                  |                     |                   |  |         |
| Duration of mechanical ventilation (days) | 6.4 (3.1)           | 10.6 (5.1)        | 4.2 (2.5 to 5.9)                       | 0.04    |
| Duration of stay (days)                   |                     |                   |  |         |
| ICU                                       | 9.4 (5.2)           | 14.5 (6.0)        | 5.1 (3.9 to 6.3)                       | 0.02    |
| Hospital                                  | 14.9 (7.4)          | 24.5 (8.5)        | 9.6 (3.4 to 12.8)                      | 0.01    |
| <b>Adverse events</b>                     |                     |                   |  |         |
| Rash                                      | 1                   | 0                 |  |         |
| Facial oedema                             | 1                   | 0                 |  |         |
| Diarrhoea                                 | 1                   | 1                 |  |         |
| Abnormal serum AST and ALT                | 2                   | 3                 |  |         |
| Total                                     | 5 (11%)             | 4 (9%)            | 1.9 (-10.0 to 13.8)                    | 0.75    |

Data are number of patients (%) or mean (SD). ICU=intensive-care unit; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase.

Table 3: **Outcome measures**



**Number of patients**

|           |    |    |    |    |    |    |
|-----------|----|----|----|----|----|----|
| Ofloxacin | 47 | 47 | 45 | 44 | 44 | 44 |
| Placebo   | 46 | 37 | 30 | 30 | 30 | 30 |

**Figure 3: Kaplan-Meier survival analysis showing pneumonia-free intervals in patients on ofloxacin or placebo**

\*By log-rank test.

# Quelques critiques ???

- 1. Choix de la molécule?**
- 2. La purulence des crachats?**
- 3. La taille de l'échantillon!**
- 4. Le pourcentage de la corticothérapie systémique?**
- 5. Le Taux des pneumonies Nosocomiales précoces?**

# Antibiotic Therapy and Treatment Failure in Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

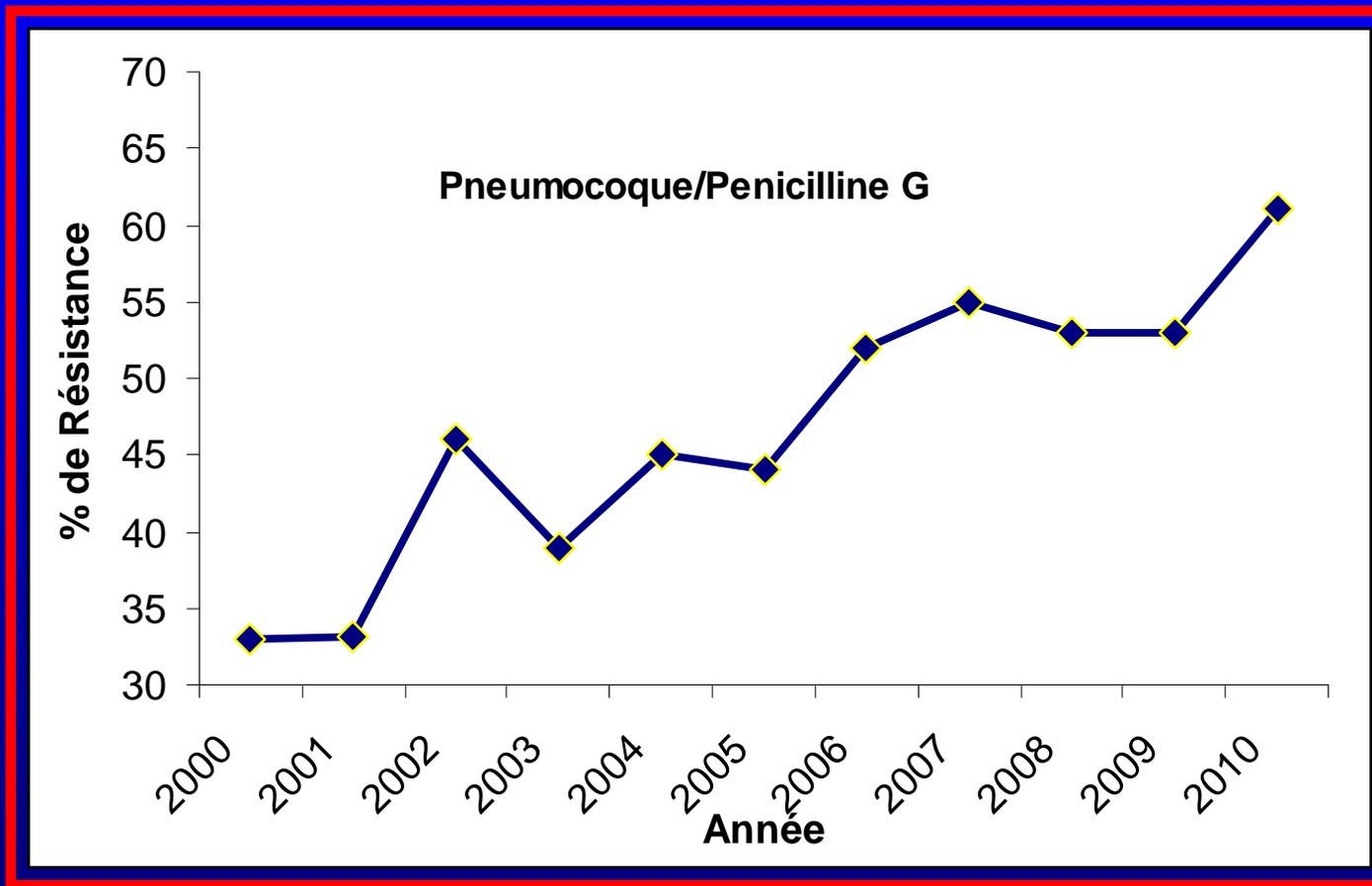
- Étude Rétrospective
- 84621 patients ayant une BPCO inclus
- 79 % reçoivent une ATB dans les 48 heures et 21% sans ATB et/ou au de las de 48 Heures
- Résultats: En Faveurs des ATB!!!

(Reprinted with Corrections) JAMA, May 26, 2010—Vol 303, No. 20

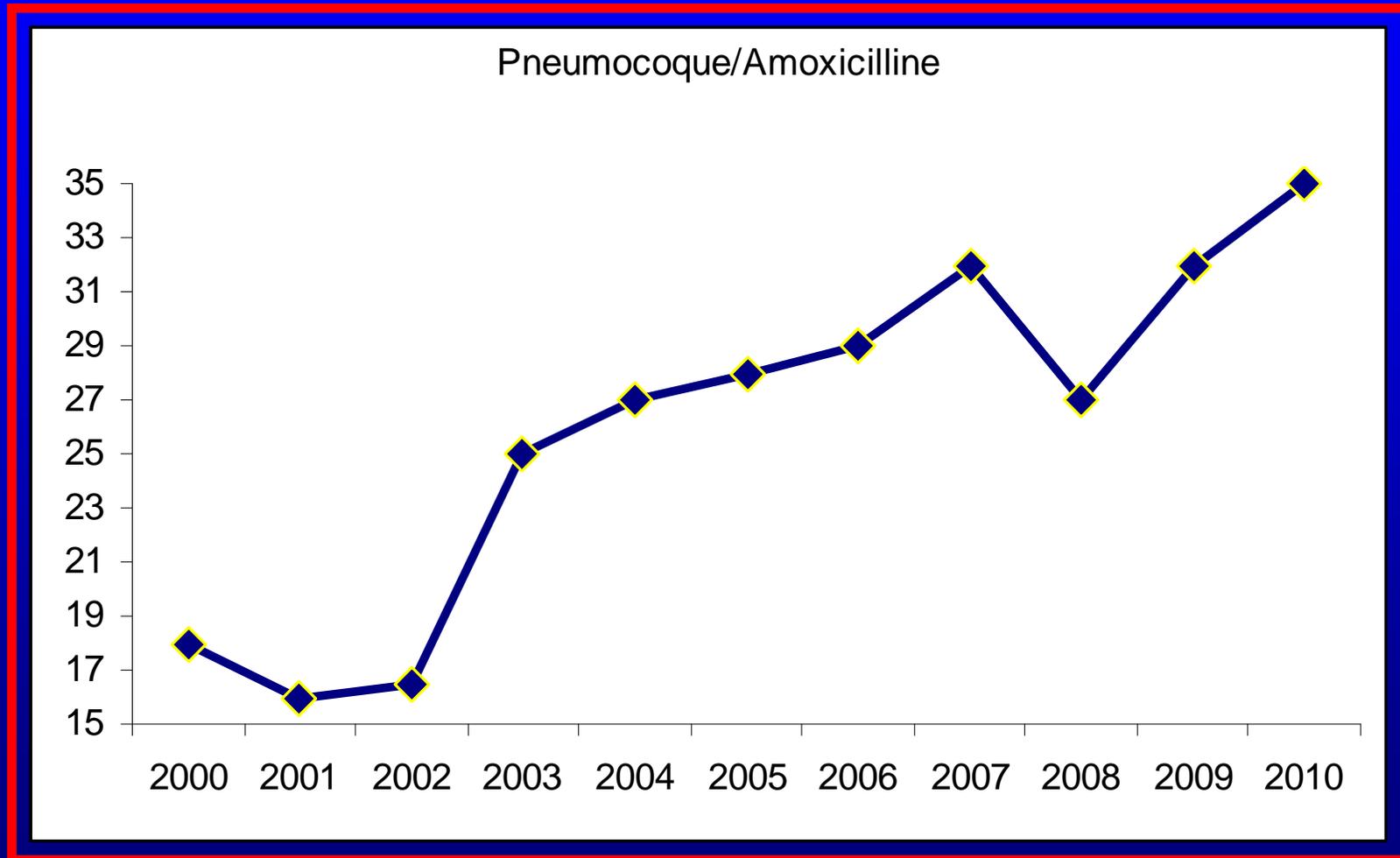


# **Prescription d'antibiotique et résistances des germes**

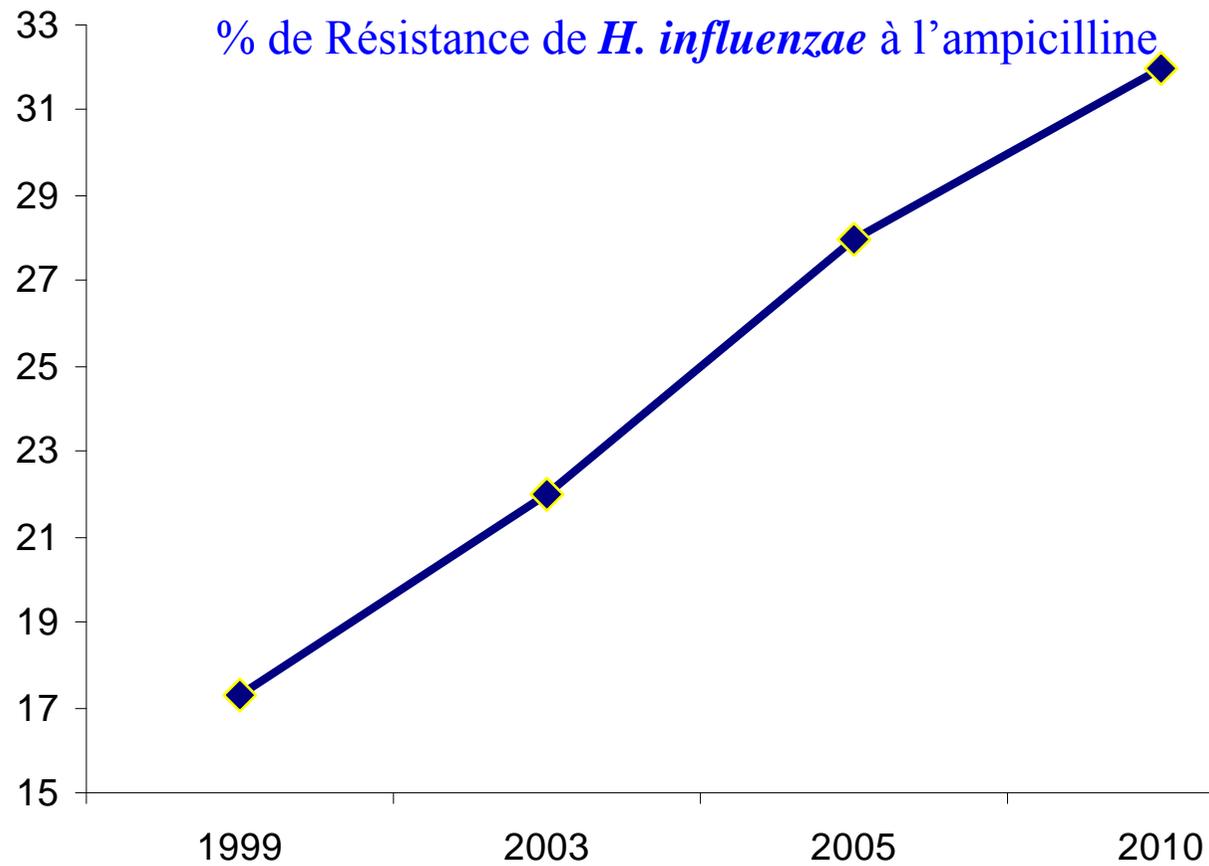
# Résistances des Germes!!!



# Résistances des Germes!!!



# Résistances des Germes!!!



# Déductions

# Antibiothérapie et BPCO

- ★ Indications toujours débattue!
- ★ Recommandations de faible niveau scientifique (B,C)
- ★ Non systématique +++ (même en cas d'hospitalisation ?)
- ★ Indiquée si franche purulence des crachats ? purulence seule ? majoration de la dyspnée ?
- ★ Souvent probabiliste, durée non définie, 5 à 7 jours!
- ★ Jamais indiquée au long cours et/ou à titre préventif

*Saint, JAMA 1995*

*Puhan, Respiratory Research 2006*

*Soltz, Chest 2007*

# Recommandations



## Results: 3

- [Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation.](#)

Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, González M, Nin N, Raymondos K, Tomacic V, Desmery P, Arabi Y, Pelosi P, Kuiper M, Jibaja M, Matamis D, Ferguson ND, Esteban A; Ventila Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2011 Aug 15;184(4):430-7.

PMID: 21616997 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

- [Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of \*\*chronic obstructive pulmonary disease\*\*: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin.](#)

Nouira S, Marghli S, Besbes L, Boukef R, Daami M, Nciri N, **Elatrous S**, Abroug F.

Clin Infect Dis. 2010 Jul 15;51(2):143-9.

PMID: 20536364 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

- [Once daily oral ofloxacin in \*\*chronic obstructive pulmonary disease\*\* exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial.](#)

Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, **Elatrous S**, Abroug F.

Lancet. 2001 Dec 15;358(9298):2020-5.

PMID: 11755608 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

# Devant une Exacerbation de BPCO, il faut:

## *1. Éliminer les autres causes d'aggravations:*

- Décompensation Cardiaque
- Embolie pulmonaire
- Pneumothorax
- Causes Toxiques...
- Mauvaise utilisation de l'O<sub>2</sub>

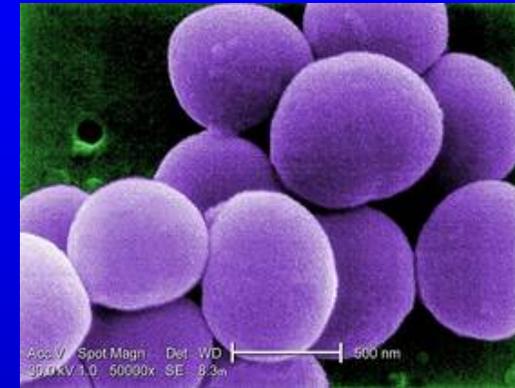
Le Jemtel, J Am Coll Cardiol 2007

*Abroug, Am J Resp Crit Care Med 2006*

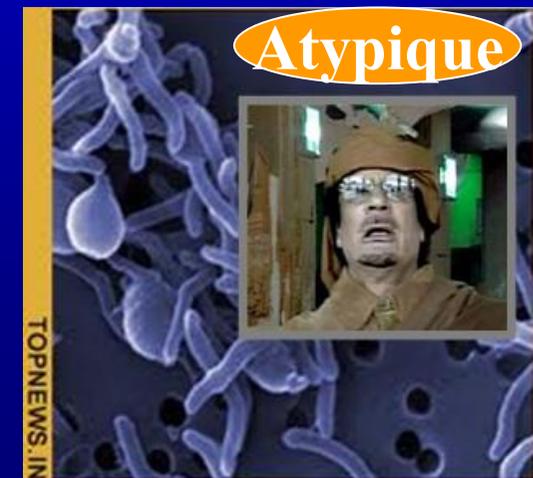
Tillie-Leblond, Ann Intern Med 2006

Rutschmann, Thorax 2006

# Éviter la prescription systématique



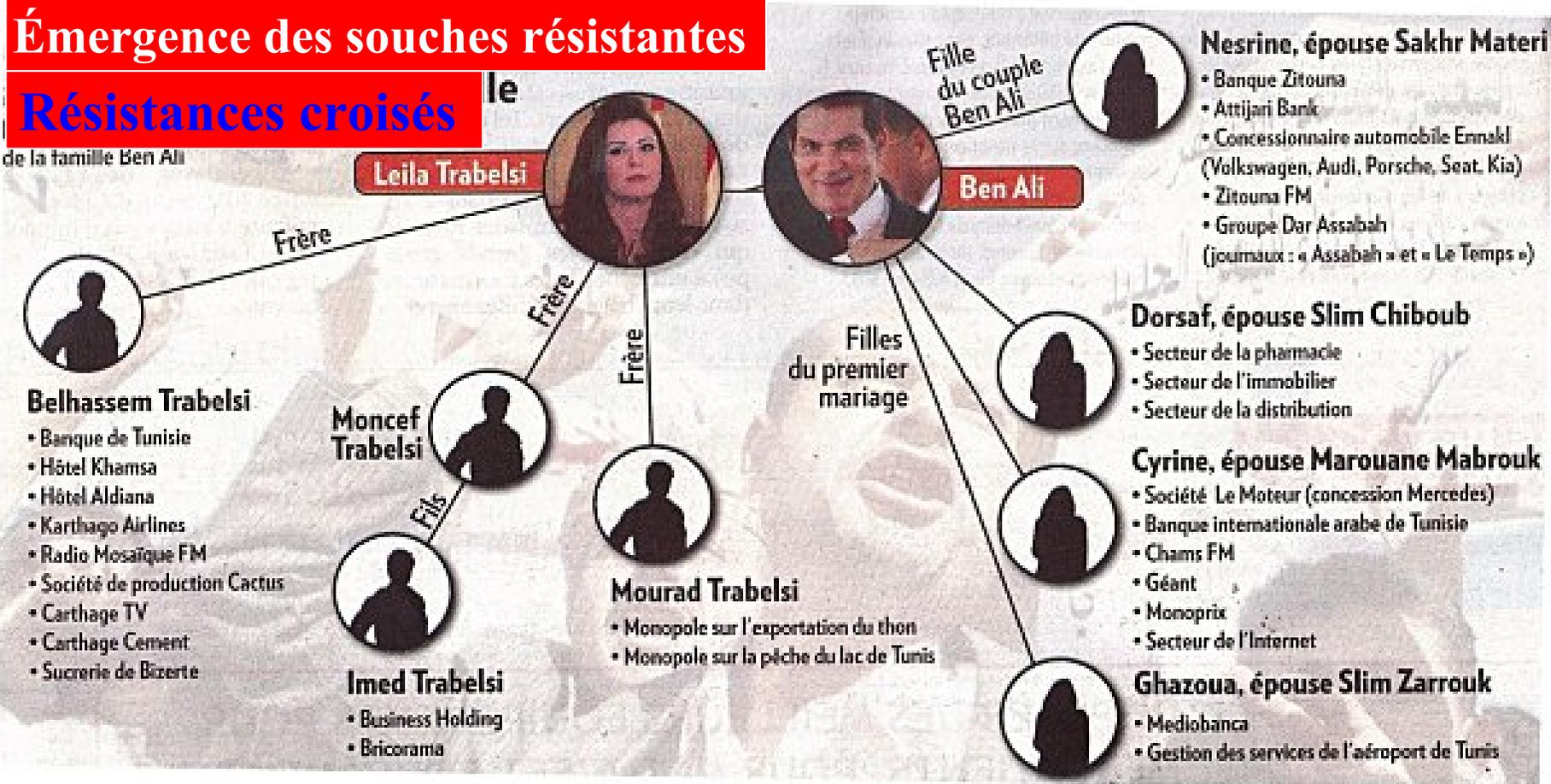
**Augmente  
la Résistance  
des germes**



# Émergence des souches résistantes

## Résistances croisées

de la famille Ben Ali





- Home
- Guidelines & Resources**
- Other Resources
- Patients
- GOLD Around the World
- World COPD Day
- About Us
- Contact
- Advanced Search



[Back](#)

## Guidelines

### Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD

January 2009

# GOLD

## The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

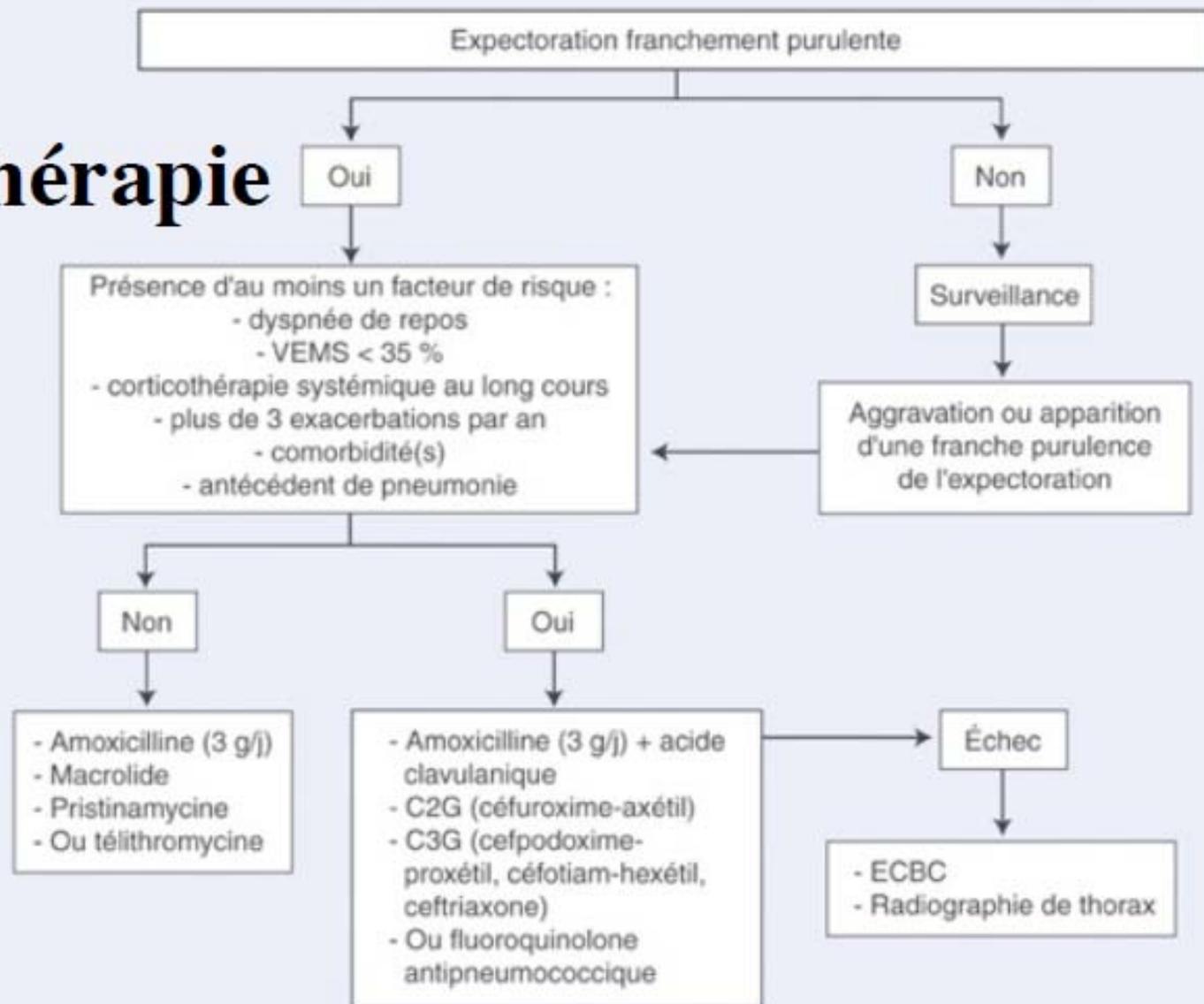
One copy of this copyrighted GOLD Report can be downloaded for personal clinical or academic use by [clicking here](#). This document cannot be shared, duplicated, or otherwise distributed. Infringement of the global copyright for GOLD materials will be prosecuted.

One copy of this copyrighted GOLD Report can be downloaded for commercial use for a fee by [clicking here](#). This document cannot be shared, duplicated, or otherwise distributed. Infringement of the global copyright for GOLD materials will be prosecuted.

<http://www.goldcopd.org/>

For inquiries concerning commercial distribution and other uses of this GOLD document and the figures and tables it

# Antibiothérapie



# Purulences de l'expectoration + Dyspnée et/ou augmentation du volume

Oui

Non

**Facteurs de risques:**  
VEMS < 30%, PaO<sub>2</sub> < 60mmHg,  
Exacerbations > 4/an, corticothérapie,  
comorbidité

Surveillance: pas d'ATB

Oui

Amox-Ac, FQ,  
C3G, C2G

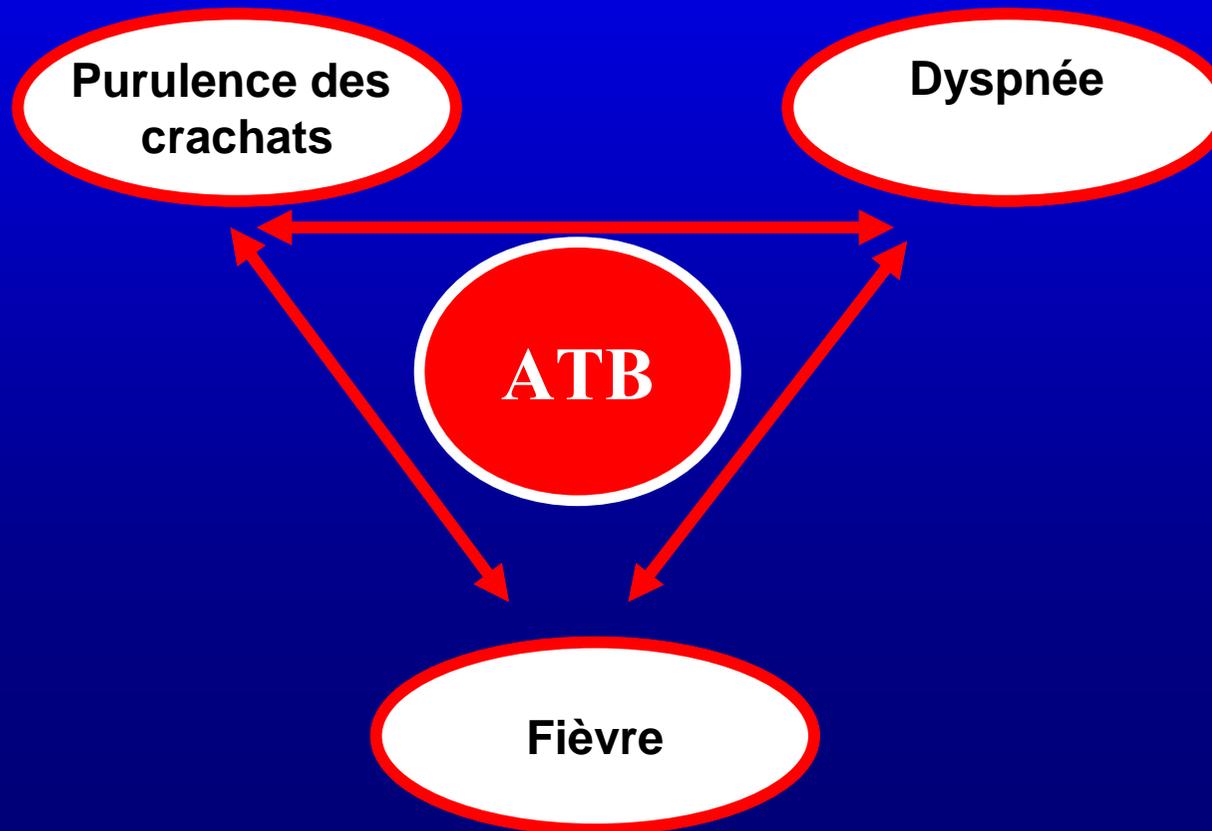
Non

Macrolide,  
Amox,  
Doxy

Aggravation ou  
Purulence franche

# Conclusions

\* Pas d'argument pour l'utilisation non raisonnable des ATB lors des Exacerbations des BPCO



# Conclusions

## En Réanimation

- 1 seule étude publiée dans la littérature
- Il s'agit d'une étude Tunisienne ( l'équipe du Pr Abroug )

## Conclusions

Faire une étude multicentrique Tunisienne

++++

***Merci Pour Votre Attention***