

E.P.U. 95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ezanville

Agrément FMC 100-039

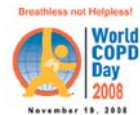
www.EPU95-montmorency.org

Actualités sur la BPCO

Dr Christian Delafosse,

Chef de service de Pneumologie - Hôpital Simone Veil – Eaubonne-Montmorency

Séance du 4 décembre 2008



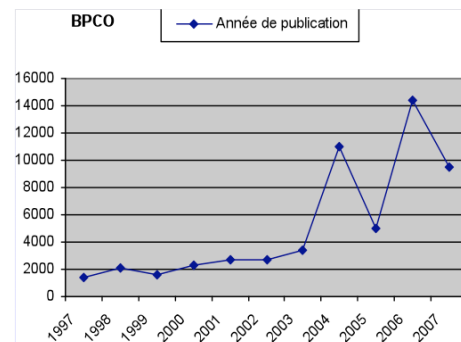
1. UN PROBLEME MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

Les publications scientifiques sur la BPCO se sont multipliées ces dernières années, à cela plusieurs raisons.

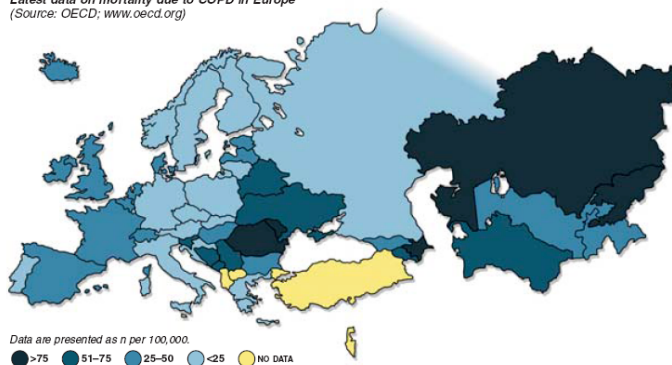
1.1. AUJOURD'HUI UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE MAJEUR.

On estime que :

- Elle touche actuellement 5 à 10% de la population mondiale (4 à 6% en France). Elle augmente de façon inquiétante chez la femme.
- Seules 20 à 30% des BPCO sont diagnostiqués ! Et 17% des bronchites chroniques diagnostiquée en France selon Similowski Presse Med 2003 ;32 : 1403-9.
- Seuls 10 à 15% des BPCO sont pris en charge !
- La morbidité et la mortalité sont importantes.

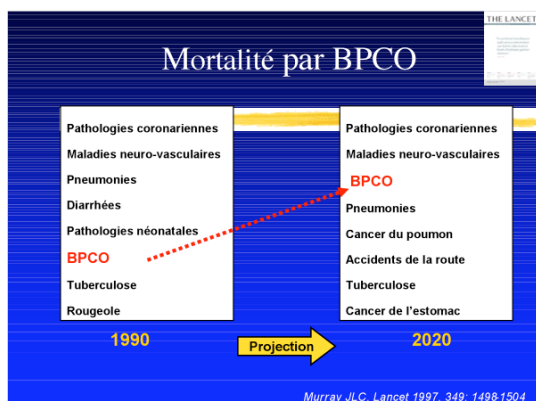


Latest data on mortality due to COPD in Europe
(Source: OECD; www.oecd.org)

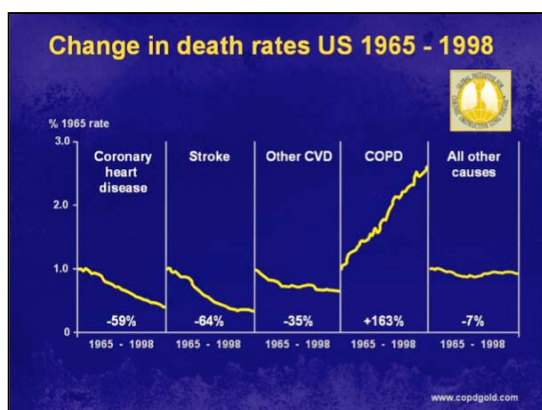


1.2. DEMAIN UN DES PRINCIPAUX PROBLEMES DE SANTE PUBLIQUE MONDIAL

- On estime que la mortalité par BPCO augmentera d'environ 30% au cours des dix prochaines années.
- Selon l'OMS, la BPCO passera de la 6^e cause de mortalité mondiale à la 3^e place en 2020 !



- Elle passera de la 12^{ème} cause de morbidité à la 5^{ème} place, dans le même temps.
- Contrairement aux autres causes de mortalités et notamment aux causes cardiovasculaires, la mortalité par BPCO augmente rapidement (+163% entre 1965 et 1998).



L'histoire de la BPCO, de ses facteurs de risques, de son évolution, de ses facteurs pronostics et de sa prise en charge ont connus des avancées remarquables ces dernières années.

2. FACTEURS DE RISQUE

Le tabagisme actif reste le principal facteur de risque dans 80 à 90 % des cas (Risque relatif [RR]=5,5 pour l'homme, RR= 7,7 pour la femme).

Le tabagisme passif est un FdR négligeable pour un individu, mais probablement notable pour une population.

Les FdR professionnels (silice, charbon, béryllium, cadmium, isocyanate, poussière de coton) sont en baisse en France.

La pollution principalement intérieure, semble avoir un rôle notable. L'utilisation de combustible fossile au domicile (alimentation, chauffage) est un vrai problème dans certaines régions du monde et superposable à la pauvreté.

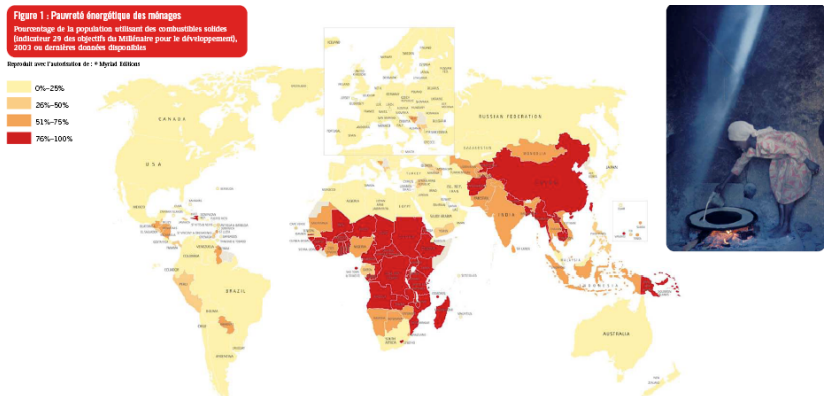


Fig. % de la population utilisant des combustibles fossiles

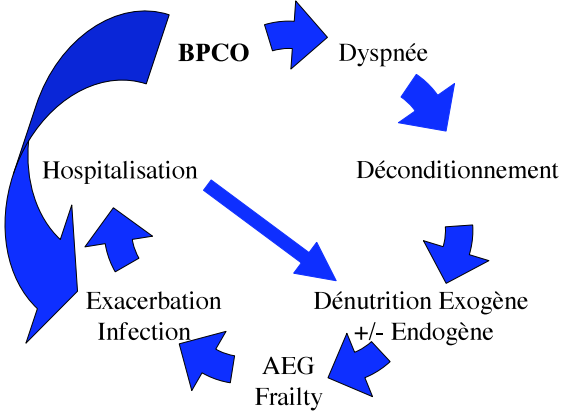
3. DIAGNOSTIC

Il repose sur la conjonction de FdR, d’une histoire évocatrice, de symptômes respiratoires (dyspnée d’effort, etc.), avec à un stade avancé une distension thoracique clinique et radiologique. Les **EFR** sont indispensables devant tout FdR ou signe évocateur. Elles permettent le diagnostic et permettent d’évaluer la sévérité et le pronostic de la BPCO. Elles permettent également de dépister un emphysème associé et recherchent une amélioration après bronchodilatateurs. Les gaz du sang permettent d’évaluer un retentissement sur l’hématose et le test de marche 6 minutes, un retentissement sur l’exercice. La RP et les EFR sont d’indication large chez les fumeurs ou ex fumeurs. **Recommandations du GOLD, ATS/ERS et SPLF ⇒ EFR chez tout fumeur > 40 ans.** Les symptômes sont de mauvais facteurs prédictifs de BPCO. Dans plus de 20% ils sont absents en cas de BPCO sévère (VEMS < 50% de la théorique) !

4. HISTOIRE NATURELLE DE LA BPCO

De nombreux travaux ces dernières années ont permis de mieux comprendre l’histoire naturelle de la BPCO, son impact et ont amélioré sa prise en charge.

Il existe un véritable cercle vicieux évolutif de la BPCO. Elle entraîne une dyspnée qui aboutit à une sédentarité et à un déconditionnement musculaire, avec dénutrition, altération de l’état général, favorisant des exacerbations, une fois sur deux infectieuses. Ces exacerbations ont clairement montrées leurs impacts négatifs sur l’aggravation de la maladie à court et long termes. Elles majorent encore (surtout s’il elles s’accompagnent d’hospitalisations), la dénutrition et accélèrent la spirale d’aggravation.



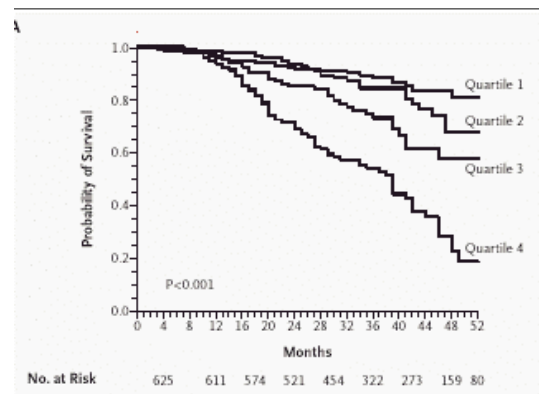
5. PRONOSTIC

L’évaluation du pronostic des BPCO repose toujours sur le VEMS (évalué par les EFR), mais plus uniquement. Ainsi, l’étude publiée en 2004, dans le New England Journal of Medicine, a montré tout l’intérêt d’un index combiné [index de BODE] évaluant l’obstruction bronchique (VEMS), avec

parallèlement, l'évaluation de l'indice de masse corporelle (IMC), de la dyspnée du patient et sa tolérance à l'exercice lors d'un test de marche 6 minutes.

	IMC (P/T ²)	Obstruction (VEMS)	Dyspnée MMRC (ou échelle de Borg)	Test marche 6' (m)
0	> 21	≥ 65%		≥ 350
1	≤ 21	50 à 64%		250 à 349
2		36 à 49%		150 à 249
3		≤ 35%		≤ 149
Points				
			TOTAL	

- Quartile 1 : IBODE 0 à 2
- Quartile 2 : IBODE 3 à 5
- Quartile 3 : IBODE 5 à 6
- Quartile 4 : IBODE 7 à 10



C'est aujourd'hui le meilleur indice pronostic validé.

6. BPCO = MALADIE GENERALE

Un autre progrès majeur sur la compréhension de la pathologie, qui a eu un impact efficace sur la prise en charge, est de savoir aujourd'hui que la BPCO n'est pas qu'une maladie broncho-pulmonaire, mais que c'est une maladie générale !

6.1. INFLAMMATION SYSTEMIQUE

D'abord, il est bien établi maintenant que la BPCO entraîne une inflammation locale, mais également systémique (*Lancet 2007*).

6.2. DENUTRITION

Elle est nettement augmentée chez les BPCO et elle est parallèle à l'obstruction et au pronostic (cf. index de BODE ci-dessus).

La physiopathologie a été largement étudiée et plaide en faveur de multiple facteurs, dont notamment : une consommation énergétique accrue de près de 20 % à l'état stable (accrue encore par le tabagisme ou les traitements : bêta2 mimétiques), une anorexie et une dénutrition favorisée par l'inflammation systémique, rôle de la leptine, etc.

6.3. ANEMIE

Un lien important, indépendant, existe par ailleurs entre anémie et BPCO (sous oxygénothérapie au long cours), avec une conséquence marquée sur le pronostic de ces patients (hospitalisations, durée d'hospitalisation et mortalité) *Chest 2005, Similowski et al.*

La survie à 3 ans est ainsi de 24 % seulement si l'Ht < 35 %, versus 70 % lorsque l'hématocrite est ≥ 55 % !

Survie en fonction de l'hématocrite

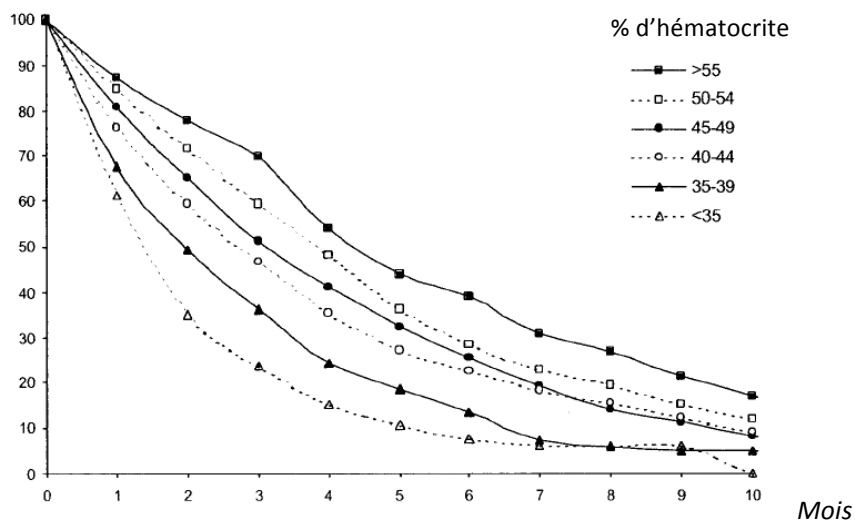


Fig. Relation entre Hématocrite et Survie chez les BPCO sous OLD

6.4. SYNDROME ANXIO-DEPRESSIF

- Possible effet indépendant d'un état dépressif sur les exacerbations de BPCO *Am J Respir Crit Care Med, août 2008*
- La prévalence des syndromes dépressifs est élevée chez les BPCO : 9 à 58% *Chest, oct 2008*. L'anxiété est également particulièrement fréquente chez ces patients.
- Relation entre Dépression et BPCO : impact sur les réadmissions hospitalières, sur la qualité de vie et sur la survie : *Arch Intern.Med 2007, 167*

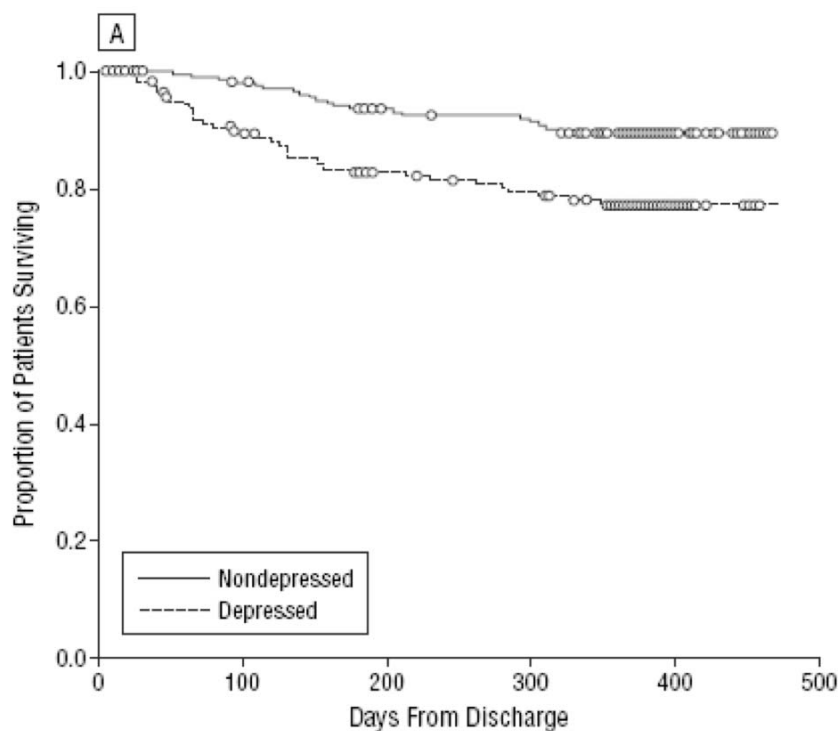
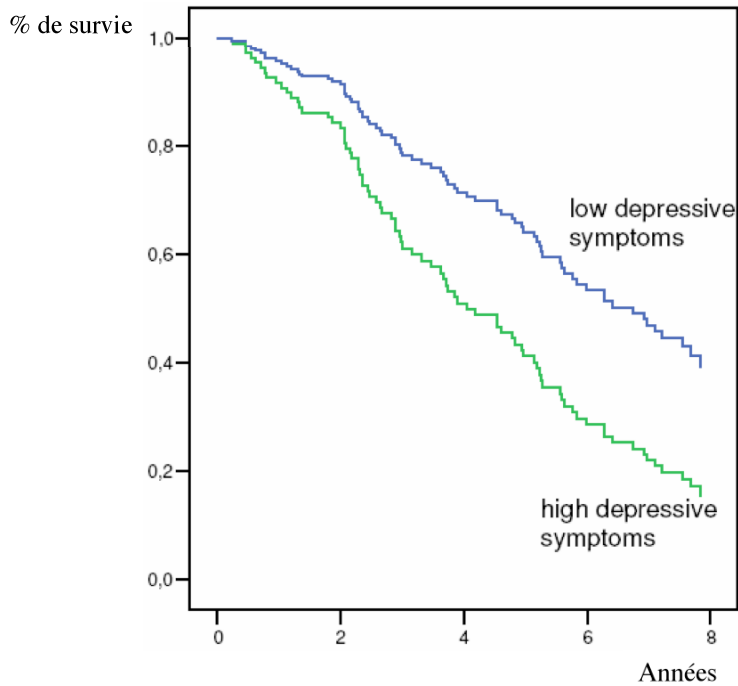


Fig. Relation entre dépression et survie chez les patients BPCO

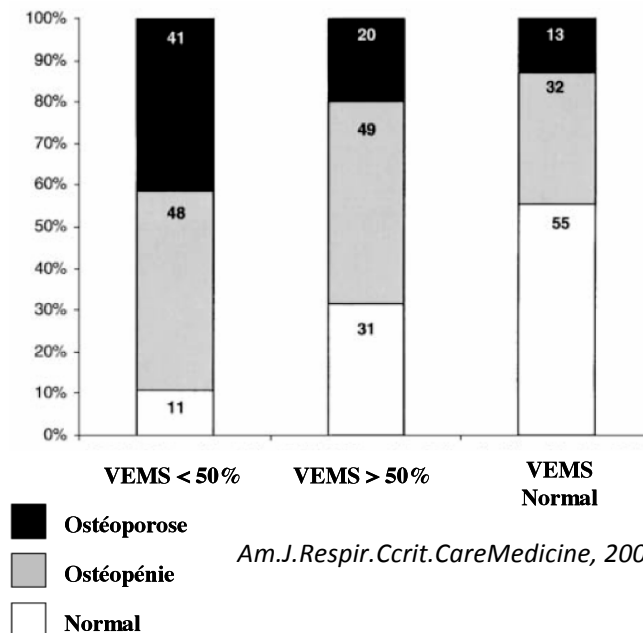
- Selon une récente étude hollandaise, *Chest* 24 nov 2008, portant sur 121 BPCO (FEV1=36,9%) avec 19,8% de dépressifs sévères ou modérés, il était retrouvé un parallélisme entre la dépression sur la survie de ces patients.



6.5. OSTÉOPOROSE

Elle touche 20 à 30 % de l'ensemble des BPCO.

Il existe une corrélation nette entre le degré d'obstruction de la BPCO et l'importance de l'ostéopénie et de l'ostéoporose.



Là encore, de multiples facteurs contribuent à cette ostéoporose : inflammation systémique, hypogonadisme, corticothérapie, tabagisme, déconditionnement, dénutrition, etc. *Eur Respir J*; 2003; 22; suppl.46: 64s-75s.

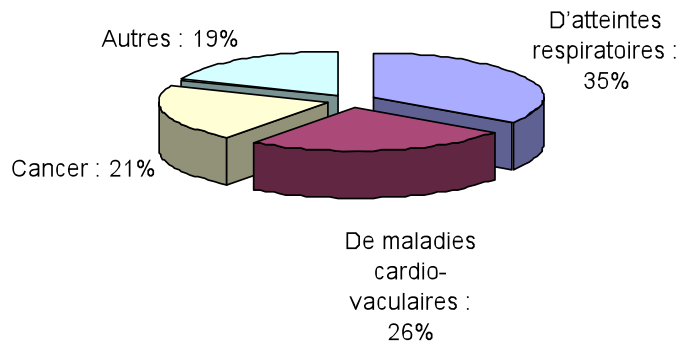
A contrario, il existe un impact de l'ostéoporose sur la fonction respiratoire et sur l'autonomie.

L'ostéoporose est donc certainement à dépister chez ces patients et à prendre en charge. De même, on évitera autant que faire ce peu, l'utilisation de corticoïdes systémiques.

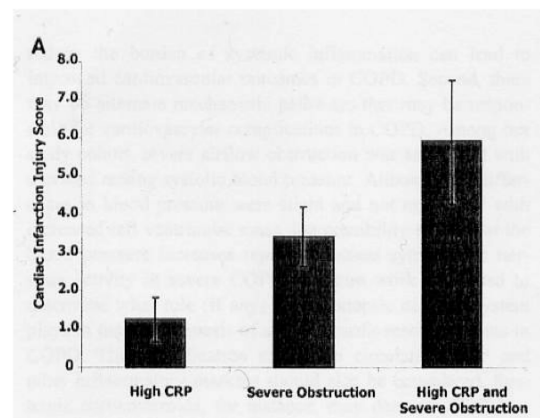
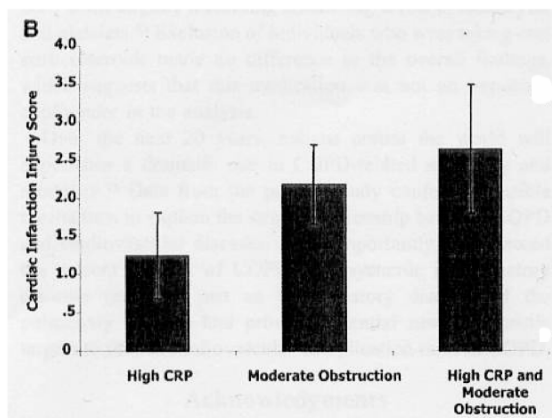
6.6. BPCO : FACTEUR DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

- Globalement, les BPCO meurent en priorité d'affections cardio-vasculaires.
- Les BPCO modérées à sévères meurent :

Etude TORCH, 2007 Thorax



- La BPCO est un FdR cardiovasculaire multiple. Selon une étude publiée dans *l'Ann Epidemiol 2006;16:63*, sur 11 493 patients BPCO comparés à 22 986 non BPCO
- Odd ratios si BPCO :
 - Arrhythmie 1.76 (CI: 1.64–1.89)
 - Angor 1.61 (CI: 1.47–1.76)
 - Infarctus du myocarde 1.61 (CI: 1.43–1.81)
 - Insuffisance cardiaque 3.84 (CI: 3.56–4.14)
 - AVC 1.11 (CI: 1.02–1.21)
 - Embolie pulmonaire 5.46 (CI: 4.25–7.02)
 - Mortalité CV 2.07 (CI: 1.82–2.36)
 - Toute cause de décès 2.82 (CI: 2.61–3.05).
- La CRP est un marqueur prédictif du risque cardio-vasculaire (*Ridker et al. N Engl J Med 2002*).
- La CRP serait impliquée dans la formation de la plaque d'athérome (*Bhatt et al. Circulation 2002*)
 - La circulation systémique de cette protéine augmente chez les BPCO.
- La fonction respiratoire (association retrouvée dans plus de 20 études prospectives) est corrélée à la morbidité cardio-vasculaire. Et ceci indépendamment du tabagisme !
- « Une diminution même modeste du flux expiratoire augmente le risque de pathologie cardiaque ischémique, d'angor et de mort subite d'un facteur 2 à 3, indépendamment des autres facteurs de risque » ! *Sin et Man. Circulation 2003*
- Le risque cardio-vasculaire augmente avec le taux de CRP (en dosage ultra sensible), mais également avec le degré d'obstruction. Cette corrélation est retrouvée dès l'apparition d'une obstruction modérée.



Sin et Man. Circulation 2003

- L'inflammation systémique (CRP, IL6, TNF...) est ainsi un point commun à l'artériosclérose et à la BPCO.
- Les FdR sont par ailleurs intriqués : tabagisme, obésité, vieillissement...

6.7. LE BILAN RESPIRATOIRE, DOIT DONC S'ASSOCIER A UN BILAN

- Nutritif
- Cardio-vasculaire (avec recherche de cofacteurs de risque)
- Musculaire (dysfonction musculaire – déconditionnement)
- Psychologique (recherche de syndrome anxio-dépressif)
- Hématologique : recherche d'une anémie
- Rechercher une fréquente dysfonction érectile, une pathologie buccodentaire, etc.

7. PRISE EN CHARGE DES BPCO : ACTUALITES

Les objectifs actuels ont été récemment précisés :

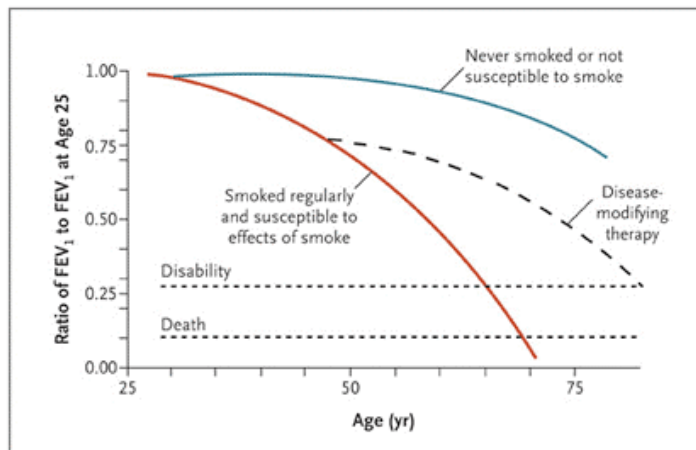
- Limiter le déclin de la fonction respiratoire : **VEMS**
- Améliorer la **Qualité de vie**
- Améliorer la **Survie**

Les cibles prioritaires sont :

- Sevrage tabagique
- Agir sur l'obstruction bronchique progressive et ses conséquences
- Limiter la dégradation de la Qualité de vie (autonomie, etc.)
- Limiter les exacerbations

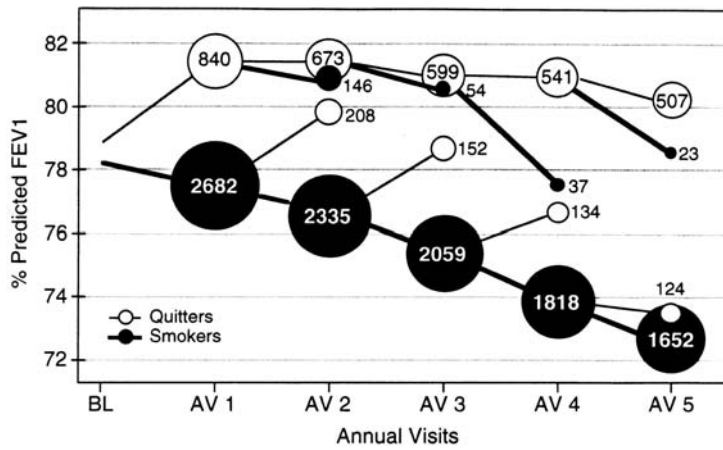
7.1. LE SEVRAGE TABAGIQUE

Elément majeur de la prise en charge, depuis les travaux de Fletcher et Peto en 1977 :



Néanmoins, le bénéfice en termes de fonction respiratoire est surtout important lorsque la limitation du débit aérien reste modérée. Le sevrage tardif, toujours nécessaire, limitera plutôt la dégradation rapide.

Comme le montre cette vaste étude publiée en 2001 (*Am.J.RespirCrit.CareMed. Lung Health Study*) :

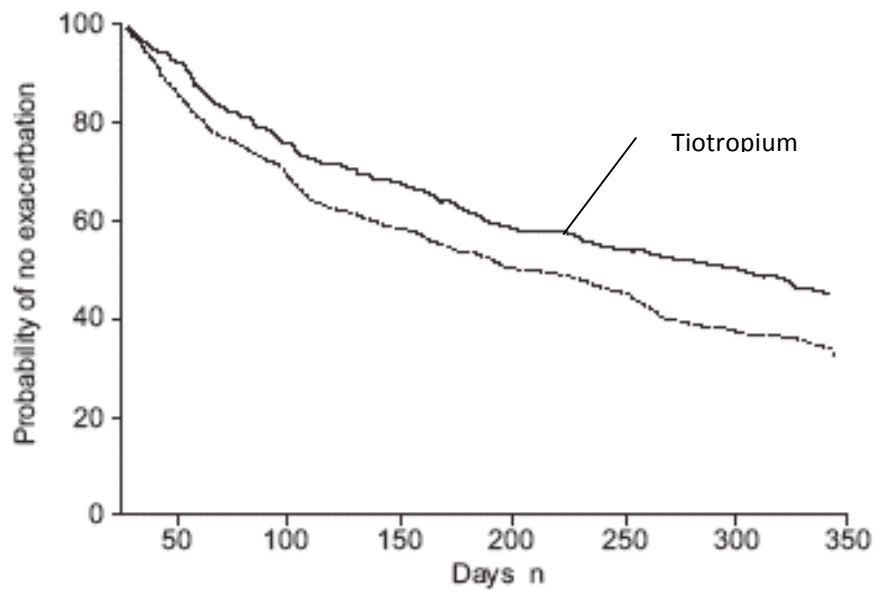


7.2. PRISE EN CHARGE A L'ETAT STABLE

7.2.1. BRONCHODILATATEURS: B2 & ANTICHOLINERGIQUE

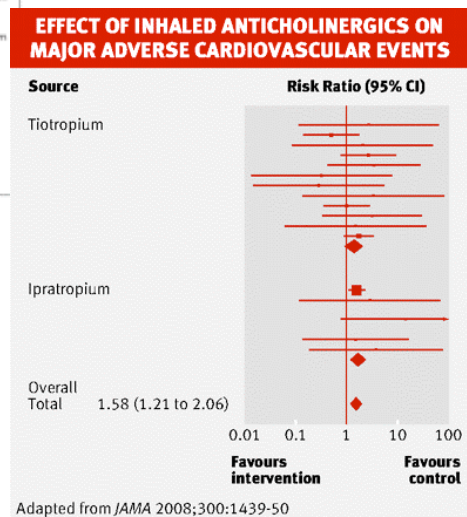
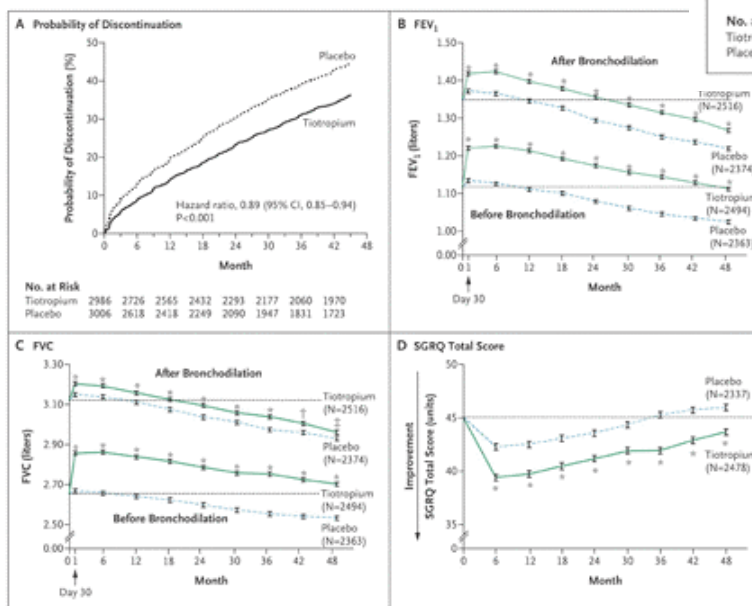
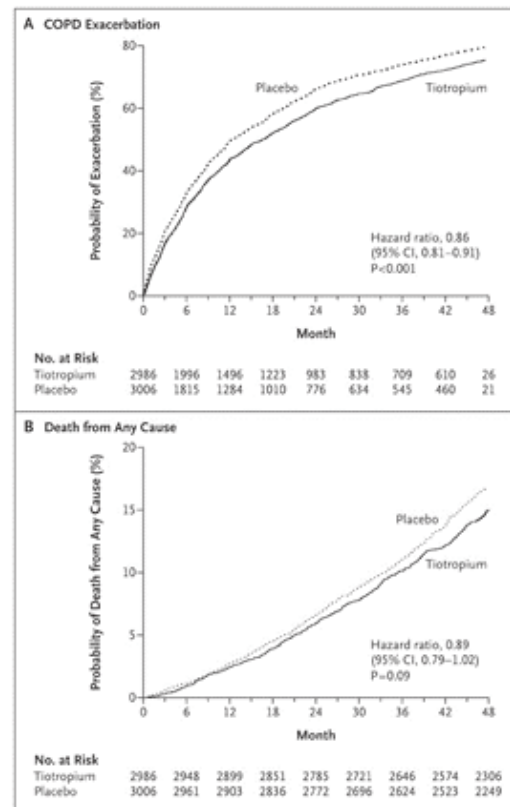
- Semblent avoir un effet bénéfique
- β_2 longue durée d'action > courte durée d'action
- Intérêt du tiotropium (Spiriva™)
- Diminution des exacerbations & de l'hyperinflation

ERJ 2007, Cochrane Database Syst Rev 2002



Etude MISTRAL ; ERJ 2006

Une importante étude récente publiée dans *NEJM* [2008;359:1543-54], retrouvait chez les BPCO traité par tiotropium, versus placebo (étude en double aveugle, multicentrique) sur un suivi de 4 années : moins d'arrêt thérapeutique, de meilleurs paramètres ventilatoires, moins d'exacerbations et une meilleure qualité de vie.

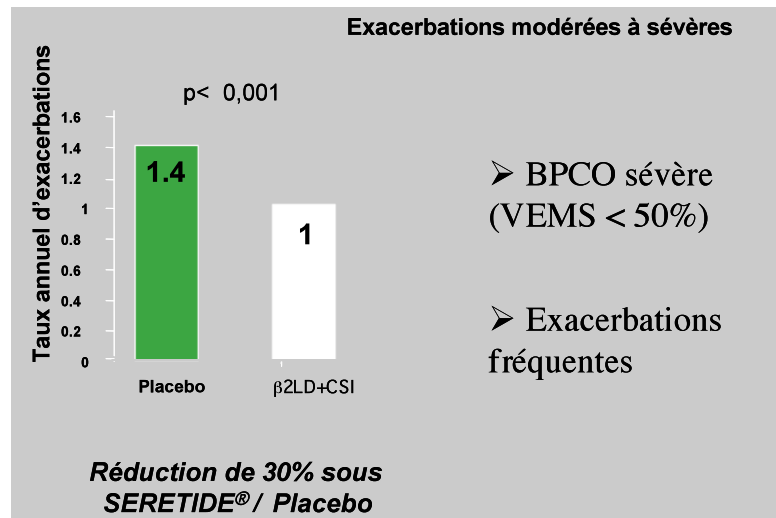


A contrario, une méta analyse, publiée également en 2008, dans le *JAMA*, retrouvait un risque d'événements graves cardio-vasculaires accru, versus placebo, lors de prises d'anticholinergiques inhalés, notamment pour les courtes durées d'action (ipratropium), sans impact sur la survie globalement. Cette méta analyse a été largement critiquée quand à sa méthodologie.

7.2.2. CORTICOÏDES INHALES + β2.LONGUE DUREE D'ACTION (LABA)

Selon l'étude TRISTAN *Lancet* 2003 :

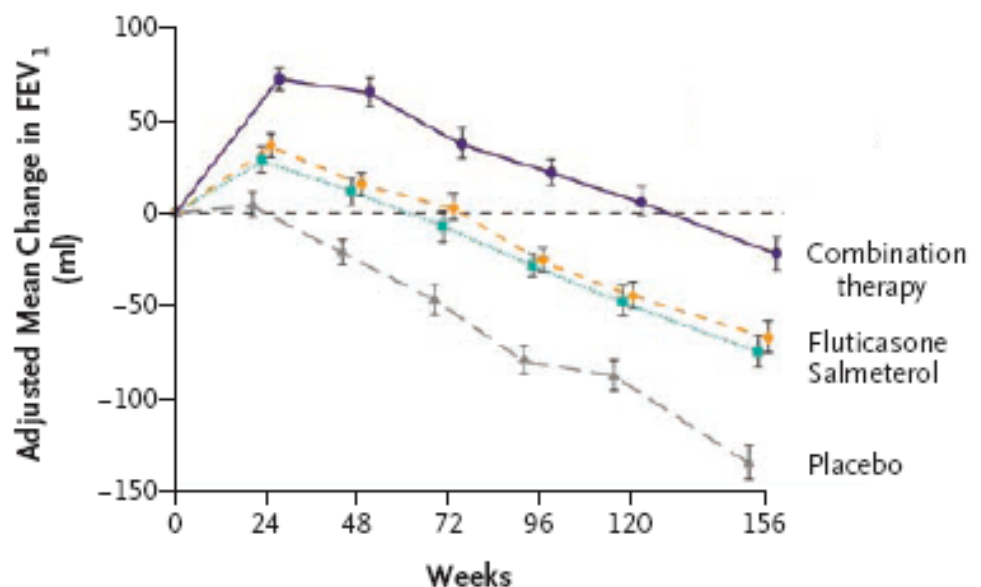
Les BPCO sévères (VEMS < 50% de la théorique), qui ont par ailleurs des exacerbations fréquentes (> 2 /an) auraient moins d'exacerbation (baisse de 30%) sous une association inhalée de corticoïdes et de β 2-longue durée d'action.



Pour tenter de démontrer un effet sur la survie, une vaste étude multicentrique TORCH, a été publiée dans le *NEJM*, en 2007 : 6 112 BPCO suivis pendant 3 ans, répartis en 4 groupes selon le traitement inhalé : soit un placebo, soit un corticoïde inhalé [fluticasone], soit un β 2-longue durée d'action [salmétérol], soit une forme combinée des 2 [Sérétide™]. Elle retrouve :

- Pas d'effet significatif sur la survie, quelque soit le traitement inhalé.
- Une moindre dégradation des EFR (VEMS), sous traitement combiné en particulier, mais également sous chaque traitement seul (corticoïde ou β 2-longue durée d'action).

FEV₁



- Une fréquence moindre des exacerbations sous traitement combiné.
- Un plus grand nombre de pneumonies sous corticoïdes seuls ou combinés.

Enfin, une récente méta analyse publiée en novembre 2008 dans le *JAMA* sur 11 larges études (dont TORCH), ayant étudiées 14 426 patients atteints de BPCO retrouve :

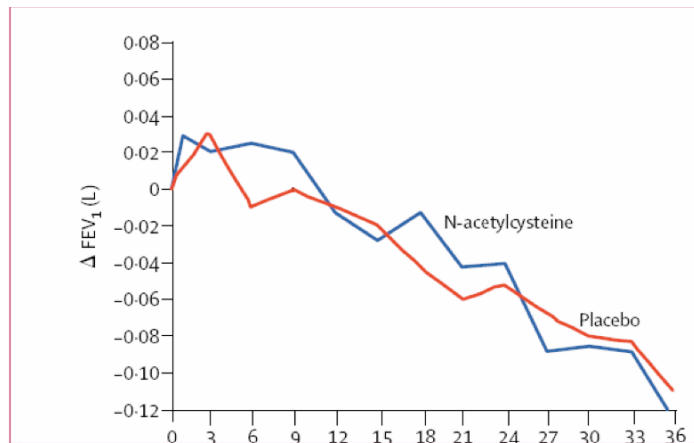
- Pas d'effet significatif sur la mortalité.
- Majoration du risque de pneumonie : RR = 1,34, sous corticoïdes inhalés versus placebo.

7.2.3. N-ACETYL-CYSTEINE (NAC)

La N-Acétyl Cystéine a un effet antioxydant dans certaines pathologies, dont l'effet bénéfique éventuel chez les BPCO a été testé :

523 patients BPCO ont été traités dans cette étude publiée dans le *Lancet* en 2005 par Decramer et coll., par 600 mg de NAC/j versus placebo

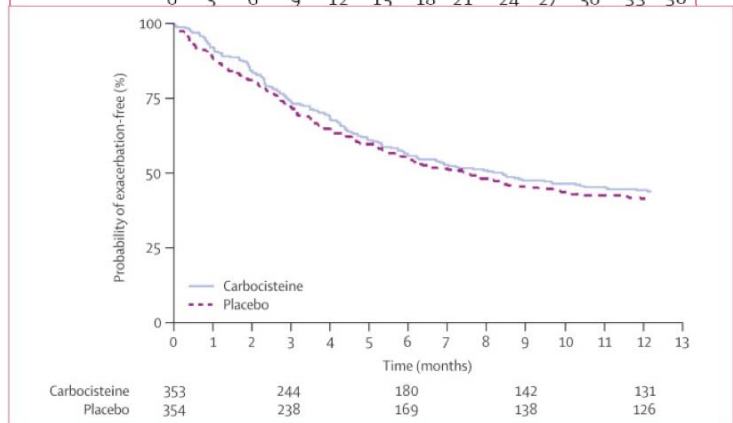
Aucun impact significatif n'a été retrouvé sur la fonction respiratoire des patients.



Une autre étude, chinoise, randomisée, multicentrique (22), également publiée dans le *Lancet* ; sur 702 BPCO, traités avec 1500 mg de NAC sur 1 an.

Il a été noté, 439 exacerbations sous placebo versus 325 seulement dans le groupe NAC ($p=0.004$), soit une baisse de 25 %.

Différence significative, mais curieusement très peu de décès avec 91 patients sortis de l'étude ? La méthodologie et les conclusions de cette étude ont été assez largement critiquées.



A ce jour, les mucolytiques restent non recommandés chez les BPCO, car s'ils fluidifient effectivement les sécrétions, ils augmentent par contre leurs volumes et peuvent majorer l'encombrement.

7.2.4. OXYGENOTHERAPIE

Ici rien de neuf, on sait que l'oxygénothérapie a un effet bénéfique sur la survie au long court si elle repose sur des indications précises et une durée quotidienne d'au moins 15h/24h. Indication : Hypoxémie profonde avec 2 mesures à plus de 15 jours d'intervalle, à l'état stable, avec une PaO₂ ≤ 55 mmHg (ou < 60 et avec une HTAP)

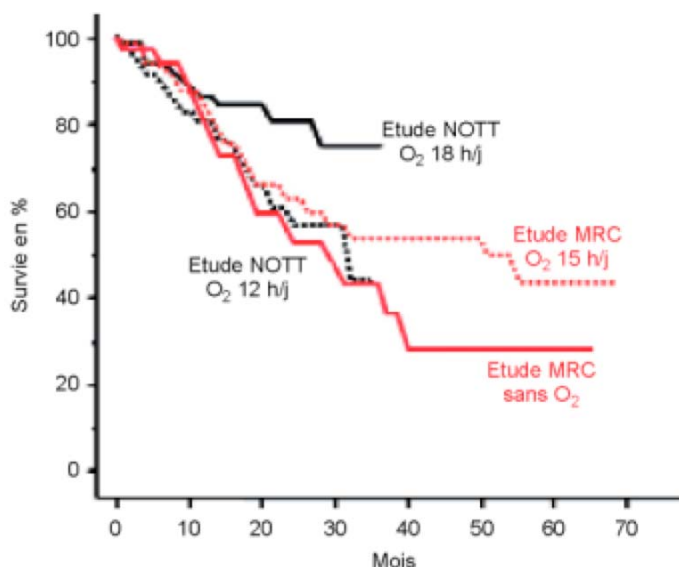


Figure 1. Courbes de survie selon Kaplan-Meier dans les études MRC⁴ et NOTT⁵

7.2.5. TRAITEMENT DES CO-MORBIDITES

- Les statines (?)
- Traitement de l'ostéoporose
- Traitement de l'anémie ?
- Traitement d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAOS)
- Traitement de la dénutrition
- Antibio-prophylaxie ? Macrolides, Fluoroquinolones ?
- ...

7.2.6. LA REHABILITATION RESPIRATOIRE

C'est un programme de prise en charge multi disciplinaire des insuffisants respiratoires : entraînement des muscles périphériques principalement, sous contrôle médical, mais également kinésithérapie respiratoire, renutrition, sevrage tabagique, prise en charge psychologique et sociale si besoin.

Ses résultats, avec un niveau de preuve scientifique fort, sont :

- Une plus grande capacité d'exercice
- Un moindre essoufflement
- Une meilleure qualité de vie
- Un moindre recours aux services d'urgences et aux hospitalisations

7.3. PRISE EN CHARGE DES ACCES D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË

7.3.1. DEFINITION

- **Exacerbation** = majoration des symptômes (dyspnée, toux, volume et/ou purulence des expectorations)
- **Décompensation** = pronostic vital potentiellement en jeu

7.3.2. LES DECOMPENSATIONS

Elles représentent 20 % des hospitalisations en Réanimation et 15 à 20 % des décès, dans ces unités *selon CUB réa 1997*. Elles représentent la 5^{ème} cause de décès en France.

L'âge et les fréquentes co-morbidités y jouent un rôle important.

La majorité des décompensations sont traitées en ambulatoire. C'est le cas si :

- Risque faible de décompensation grave
- Pas de dégradation rapide ou majeure par rapport à l'état de base
- Environnement familial, médical, paramédical et technique adapté

Risque important de décompensation grave :

- Maladie de fond sévère
 - BPCO stade III ou IV
 - âge > 70 ans
 - co-morbidité : cardiaque, obésité morbide, etc.
- Dénutrition (poids < 85 % idéal)
- 3 exacerbations par an
- Confinement à domicile

Une étude publiée en octobre 2008 dans *ERJ* [794 patients, sur 103 centres hospitaliers français] note comme facteurs de risque de décompensation grave : l'âge ≥ 70 ans, une discrète somnolence ou des troubles de la vigilance, l'importance de la dyspnée, l'utilisation de muscles inspiratoires accessoires (cf. Tableau).

Age ≥ 70 yrs	4.5 (1.6–12.1)
Clinical signs of severity at entry	
Cyanosis	1.5 (0.7–3.0)
Neurological impairment	5.1 (2.4–10.8)
Lower limb oedema	1.0 (0.4–2.0)
Asterixis	1.7 (0.6–4.3)
Use of inspiratory accessory muscles	2.6 (1.1–6.2)
Expiratory use of abdominal muscles	0.9 (0.4–1.9)
Baseline dyspnoea grade	
0–1	1.0
2–3	3.6 (0.7–16.5)
4–5	6.5 (1.4–29.3)

Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department

N. Roche*, M. Zureik*, D. Soussan*, F. Neukirch*, D. Perrotin* and the Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee and Investigators*

7.3.3. TRAITEMENT DES ACCES

7.3.3.1. OXYGENOTHERAPIE

- Si sous air, $SpO_2 < 90\%$
 - O_2 impératif \rightarrow 0,5 à 2 l/min
- But SpO_2 entre 90 et 95% maximum ++
 - Contrôle par Gaz du Sang (ATTENTION à la PCO_2)
 - Surveillance clinique (somnolence, etc.)

7.3.3.2. BRONCHODILATATEURS

Efficace sur les symptômes fonctionnels : dyspnée, distension

- Bêta-2-mimétiques et/ou anticholinergiques :
 - efficacité équivalente
 - effet additif, non démontré
 - pas d'effet démontré sur la survie

Selon les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) datant de 2003

- En ambulatoire : aérosols non recommandés
- A l'hôpital : bêta2-mimétique en 1ère intention (inhalation +/- aérosols)
 - Adjonction d'un anti-cholinergique si inefficace
 - Si inefficace : réévaluer (Réa ?)
 - Si salbutamol IVSE => Scope : Soins Intensifs/Réa

7.3.3.3. CORTICOÏDES SYSTEMIQUES

Intéressant si réversibilité aux EFR ou une histoire compatible avec un asthme mais ATTENTION si il existe une infection

Toujours selon les recommandations de la **SPLF** 2003 :

- Bénéfice marginal dans certains sous groupes de patients de BPCO sévères
- Modalités : Dose : 0,5 mg/kg/j pour quelques jours (< 10 jours)

7.3.3.4. CORTICOÏDES INHALES

- Moins d'effets secondaires, mais bénéfique ?
- Plus prescrit dans la BPCO que dans l'asthme ? ? !

7.3.3.5. KINE RESPIRATOIRE

- Désencombrement au cours des exacerbations
- Prudence lors des décompensations (risques d'épuisement) **SPLF 2003**

7.3.3.6. ANTIBIOTIQUES

A) ILS NE SONT « PAS AUTOMATIQUES » !

Depuis l'étude d'*Anthonisen* de 1987, ils restent indiqués en cas de majoration de 2 symptômes parmi :

- La dyspnée
- Le volume et/ou la purulence des crachats

Ou bien sûr en cas de pneumonie vraie.

Les germes en causes dans les accès de BPCO sont rapportés dans la table ci-dessous, publiée récemment, en novembre 2008, dans le *NEJM par Sethi et coll.*

Table 1. Microbial Pathogens in COPD.*		
Microbe	Role in Exacerbations	Role in Stable Disease
Bacteria		
<i>Haemophilus influenzae</i>	20–30% of exacerbations	Major role
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–15% of exacerbations	Minor role
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15% of exacerbations	Minor role
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5–10% of exacerbations, prevalent in advanced disease	Probably important in advanced disease
Enterobacteriaceae	Isolated in advanced disease, pathogenic significance undefined	Undefined
<i>H. haemolyticus</i>	Isolated frequently, unlikely cause	Unlikely
<i>H. parainfluenzae</i>	Isolated frequently, unlikely cause	Unlikely
<i>Staphylococcus aureus</i>	Isolated infrequently, unlikely cause	Unlikely
Viruses		
Rhinovirus	20–25% of exacerbations	Unlikely
Parainfluenza virus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Influenza virus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Respiratory syncytial virus	5–10% of exacerbations	Controversial
Coronavirus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Adenovirus	3–5% of exacerbations	Latent infection seen, pathogenic significance undefined
Human metapneumovirus	3–5% of exacerbations	Unlikely
Atypical bacteria		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5% of exacerbations	Commonly detected, pathogenic significance undefined
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2% of exacerbations	Unlikely
Fungi		
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Undefined	Commonly detected, pathogenic significance undefined

* References for this table are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org.

On se méfiera d'un pyocyanique, en cas de résistance à une antibiothérapie de première intention, dont le traitement de référence reste Fortum™ + aminoside IV.

Le rôle défavorable des exacerbations infectieuses, dans l'évolution de la maladie respiratoire, est bien connu aujourd'hui et détaillé dans cette revue du *NEJM*.

B) QUEL ANTIBIOTIQUE CHOISIR ?

Selon la Méta analyse publiée par *Siempas et coll. Dans l'ERJ 2007;29:1127-37* :

- Il n'y aurait pas de différence entre Macrolides, F-Quinolones et Augmentin™ dans les exacerbations de BPCO.
- Il y aurait possiblement, moins de récives avec les fluoroquinolones ? Mais ceux-ci posent des problèmes pour l'écologie bactérienne et les sujets âgés et ils ne doivent pas être utilisés avec un intervalle de moins de 3 mois.

Selon les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en collaboration notamment avec la SPLF, publiées en 2006 sur la Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent :

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation	Indication	Choix
Absence de dyspnée	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	Antibiotique seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline 3 g/j Céphalosporine de 2^e génération orale (céfuroxime-axétil) Céphalosporine de 3^e génération orale (cefopodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) Macrolide Pristinamycine Télithromycine
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	Antibiotique systématique	Amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline) Céphalosporine de 3^e génération injectable (céfotaxime I.V. ou ceftriaxone IV, IM ou SC) Fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofl oxacine, moxifl oxacine)

Les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A). De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie) Recommandations de grade A

- Ne pas utiliser les céphalosporines orales dans les formes graves d'exacerbation de BPCO (mauvaise diffusion dans le parenchyme pulmonaire)
- EFR à réaliser systématiquement, à distance de l'exacerbation, pour affiner les critères de prescription pour les épisodes ultérieurs
- Durée de traitement
 - 5 jours dans les formes peu sévères (stade 2) [Accord professionnel]
 - 7 à 10 jours maximum dans certains cas sévères [Recommandation de grade A]
- En cas d'échec, faire un ECBC et une radio de thorax.
L'ECBC pour adapter éventuellement l'antibiothérapie en cas de modification de la flore bactérienne avec notamment présence de *Pseudomonas*.

7.3.3.7. AUTRES TRAITEMENTS

- test aux diurétiques (?)
- anticoagulants (?)
- contrôle glycémique stricte (?)

L'hyperglycémie aggrave en effet le pronostic des exacerbations de BPCO. C'est par le constat effectué par l'étude publiée en 2006 dans *Thorax* par Baker et coll., qui retrouve un risque d'évolution plus défavorable de 15% pour chaque mmol/l de glycémie en plus.

	Group 1 (n=69)	Group 2 (n=69)	Group 3 (n=75)	Group 4 (n=71)	p value
Demographic data					
Blood glucose (mmol/l)	<6.0	6.0–6.9	7.0–8.9	>9.0	
Mean (SD) age (years)	73.1 (10.7)	72.9 (11.1)	76.7 (8.6)	75.0 (10.5)	0.087
Sex (M:F)	43:26	39:30	43:32	42:29	0.743
Pre-existing diagnosis of diabetes, n (%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (4%)	10 (14.1%)	0.002
Clinical outcomes					
Composite adverse outcomes, n (%)	28 (41%)	37 (54%)	45 (60%)	51 (72%)	0.0001
Mortality, n (%)	8 (12%)	11 (16%)	16 (21%)	22 (31%)	0.003
Median (IQR) length of stay (days)	7 (4–14)	9 (5–16)	10 (6–22)	12 (5–21)	0.087
Sputum culture results					
At least one pathogen, n (%)	14 (56%)	17 (61%)	19 (66%)	22 (73%)	0.154
Multiple pathogens, n (%)	3 (12%)	5 (18%)	8 (28%)	10 (33%)	0.031
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	1 (4%)	3 (11%)	8 (28%)	8 (27%)	0.011
Yeasts, n (%)	0 (0%)	3 (11%)	2 (7%)	5 (17%)	0.065

- Théophylline ⇐ Pas d'indication
- Mucomodificateurs ⇐ Pas d'indication
- Analeptiques respiratoires ⇐ Pas d'indication
- Antitussifs ⇐ Contre-indiqués
- Psychotrope, sédatif ⇐ Contre-indiqués

7.3.3.8. VENTILATION NON INVASIVE (VNI) +++

Développée depuis les années 90, cette thérapeutique effectuée par des équipes spécialisées, a véritablement révolutionnée la prise en charge de ces patients en décompensations. De multiples études bien conduites, multicentriques [preuve de niveau 1] ont montré que la VNI :

- réduit la mortalité (en réanimation et à l'hôpital)
- réduit les durées de séjour
- réduit la morbidité
- économie majeure

De ce fait, selon les recommandations nationales et internationales, la VNI doit pouvoir être proposée à tout patient souffrant d'une décompensation de BPCO !

(un réanimateur doit être présent dans l'établissement de santé)

8. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Elles sont nombreuses. Selon une revue récente publiée en décembre 2008 par *Peter Barnes* dans *Proc Am Thorac. Society*, sont notamment listées :

- La Voie inhalée : elle pourrait encore se développer, permettant à la fois une bonne efficacité, tout en limitant les effets secondaires. Elle est à l'étude pour : PDE4 (phosphodiesterase 4) ? MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors) ? NFκB ? Statines ?...
- Les Statines, qui auraient un effet antioxydant, immuno-modulateur et un effet anti-inflammatoire intéressent chez les BPCO et qui pourraient limiter l'inflammation systémique dont le rôle a été évoqué plus haut.
- Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec un rôle sur l'HTAP, la distension et l'inflammation, qui reste à préciser.
- L'agoniste du PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) avec un rôle sur l'homéostasie énergétique, le métabolisme et l'inflammation.
- L'anti TNF-α, l'IL6, ou l'anti-CRP
- Les antioxydants, dont les activateurs du nuclear factor erythroid-2-related factor 2 activators,
- Les anti-vieillissements comme la sirtuin 1 agonists, pourraient avoir un rôle de même que sur la prévention d'une cancérogenèse.