

Place de l'antibiothérapie dans les exacerbations de BPCO

JOURNEE REGIONALE DES REFERENTS ANTIBIOTIQUES
JEUDI 17 JANVIER 2019
Amphithéâtre Larrey CHU Angers

Dr N.CROCHETTE
Service de maladies infectieuses et tropicales
CH le Mans

Objectifs de prise en charge

GOLD 2018



Réduire les symptômes

- Soulager les symptômes
- Améliorer la tolérance à l'effort
- Améliorer la qualité de vie

Réduire les risques

- Prévenir la progression de la maladie
- Prévenir et traiter les exacerbations
- Réduire la mortalité

Objectifs de prise en charge

GOLD 2018



Réduire les symptômes

- Soulager les symptômes
- Améliorer la tolérance à l'effort
- Améliorer la qualité de vie

Réduire les risques

- Prévenir la progression de la maladie
- **Prévenir et traiter les exacerbations**
- Réduire la mortalité

Exacerbations BPCO

- Exacerbation = événement **aigu** caractérisé par une **aggravation des symptômes respiratoires** (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une **modification thérapeutique**
- ⇒ Complication la plus fréquente de la maladie
- ⇒ **Facteur d'aggravation de la maladie**
- ⇒ Morbidité, mortalité, hospitalisation et coûts

Taux d'hospitalisation standardisé pour exacerbation de BPCO en 2015 :

- 22.1 à 34.4 /10 000 habitants France entière

- 16.3 à 24.5/10 000 habitants en Pays de la Loire

Physiopathologie

Vicious Circle Hypothesis Revised

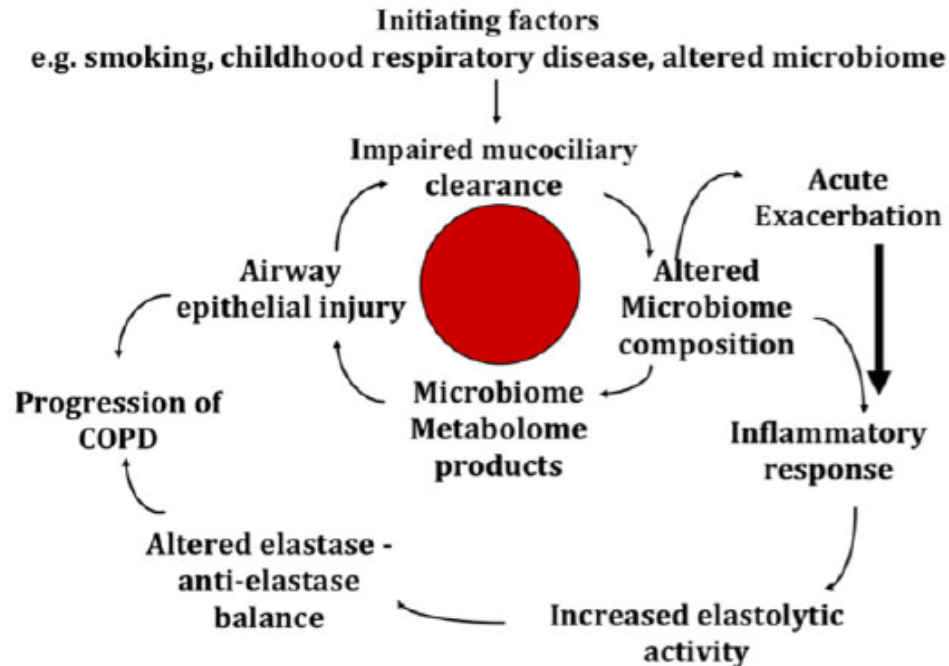


Figure 2 After the initial insult impairs innate lung defence, changes in the microbiome perpetuates a cyclical sequence of events that contributes to the persistent inflammation and microbiome changes that are characteristic of COPD. Reproduced with permission from Ref 15 from Massachusetts Medical Society.

Prise en charge des exacerbations

Bronchodilatateurs

Antibiotiques

Kinésithérapie de drainage
bronchique

ventilation

Prise en charge
nutritionnelle

Corticothérapie orale

Prise en charge des exacerbations

Bronchodilatateurs

Antibiotiques

Kinésithérapie de drainage
bronchique

ventilation

Prise en charge
nutritionnelle

Corticothérapie orale

Antibiothérapie et Exacerbation BPCO

Le constat

- Beaucoup de prescriptions d'ATB non conformes aux recommandations (sur-prescription)

Pays Bas Bathoorn E et al, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017

Australie Tang CY et al, *Respirology*, 2014

LA QUESTION

**Bénéfice des antibiotiques
lors des EBPCO?**



Préambule

**RÔLE DES BACTÉRIES DANS LES
EBPCO**



Relative frequency of bacterial pathogens isolated from 14 antibiotic comparison trials in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*

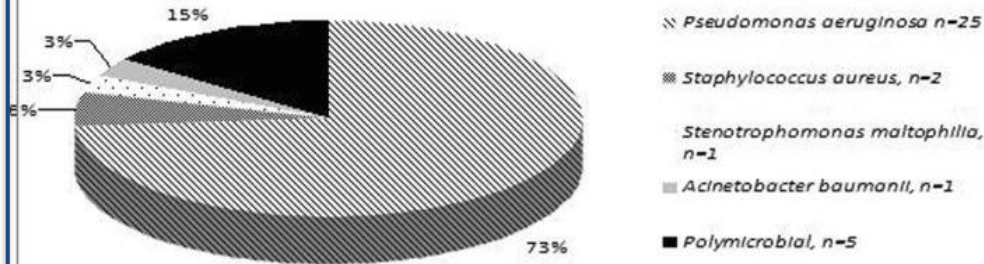
Pathogen	Percentage of bacterial isolates (range)
<i>Haemophilus influenzae</i>	13 to 50
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9 to 21
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 to 26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 to 13

* Enterobacteriaceae have been isolated from the respiratory tract of 3 to 19 percent of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations and *Staphylococcus aureus* has been isolated from the respiratory tract of 1 to 20 percent of patients with COPD exacerbations, but their pathogenic significance in this setting has not been defined. *Haemophilus parainfluenzae* has been isolated from the respiratory tract of 2 to 32 percent of patients with COPD exacerbations, but these organisms are unlikely to cause COPD exacerbations.

Modified with permission from the American Thoracic Society. Copyright © 2004 American Thoracic Society. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society 2004; 1:109. Official Journal of the American Thoracic Society.

Une microbiologie évolutive

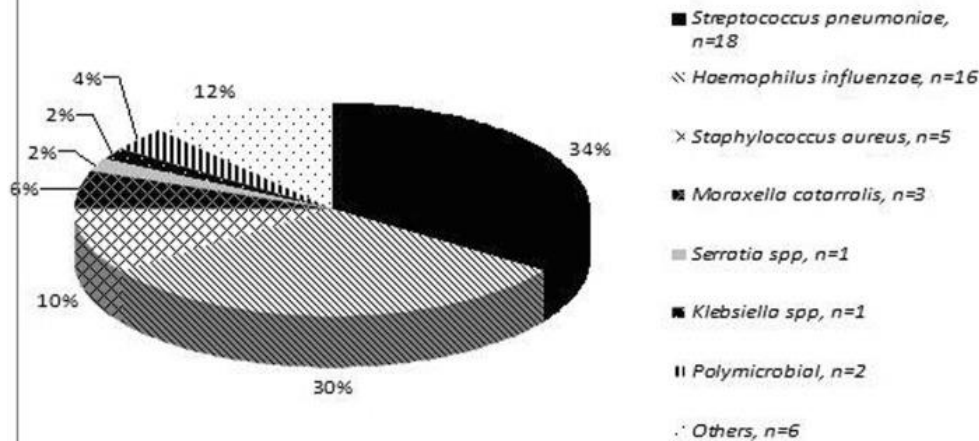
Panel A: Microorganisms Resistant to Conventional Treatment (n=34)



Patients :

- Plus sévères (VEMS/OLD)
- Plus « expérimentés » : plus d'ATCD d'EBPCO, d'hospitalisation, plus d'antibiothérapie préalables

Panel B: Patients with Microorganisms Sensible to Conventional Treatment (n=52)



« marqueurs épidémiologiques »

Quel rôle des bactéries dans l'exacerbation de BPCO? (1)

- Bactéries pathogènes cultivées des prélèvements respiratoires :
 - A l'état basal : 25-48% [1] 48,9% [2]
 - En exacerbation : 51-71% [1] 58,8% [2]
- Association entre acquisition de nouvelles souches et EBPCO [2]

[1] Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. *Lancet*, 2014

[2] Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al. *Thorax*, 2017

- Une réponse immune significative et spécifique est observée au cours d'exacerbations vis-à-vis de *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*.

Yi K et al. *JID* 1997

Sethi S et al., *AJRCCM* 2004

- Bénéfice de l'antibioprophylaxie au long cours dans la prévention des EBPCO

De ce fait tout le monde est
convaincu...

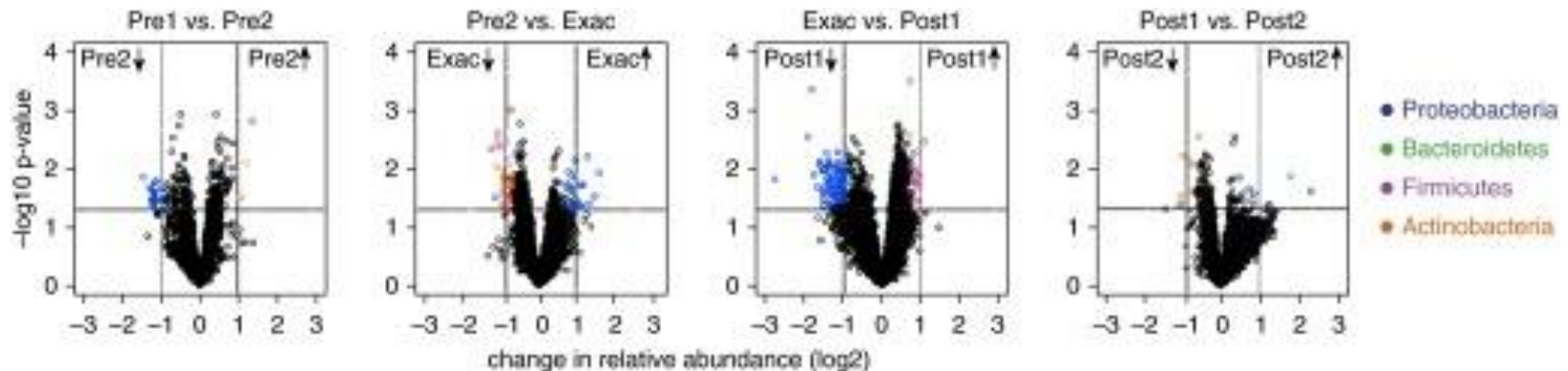
MAIS



Quel rôle des bactéries dans l'exacerbation de BPCO? (2)

- Pas d'augmentation de l'inoculum bactérien au cours des exacerbations mais une modification de la composition du microbiote respiratoire

Sethi S et al., *Am J Respir Crit Care Med*, 2007



Huang YJ et Al. *Ann Am Thorac Soc*, 2015

Quel rôle des bactéries dans l'exacerbation de BPCO? (3)

- Augmentation des *H.influenzae* issue de la même communauté

Molyneaux PL, et al. *J Respir Crit Care Med.* 2013

Quel rôle des bactéries dans l'exacerbation de BPCO? (3)

- Effet thérapeutique de l'antibioprophylaxie sur les EBPCO en lien avec les propriétés anti-inflammatoires et non anti-microbiennes des molécules utilisées (*macrolides/fluoroquinolones*)
 - ⇒ Pas de réduction de l'inoculum, variation de la composition, diminution des médiateurs de l'inflammation dans les VAI.

Porter JD et al., *J Antimicrob Chemother*, 2016

Hodge S et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017

Segal LN, et al., *Thorax*, 2017

Huckle AW, Fairclough LC, Todd L, *Respir Care*, 2018

Quel rôle des bactéries dans l'exacerbation de BPCO? (4)

- Comment expliquer la saisonnalité des EBPCO?

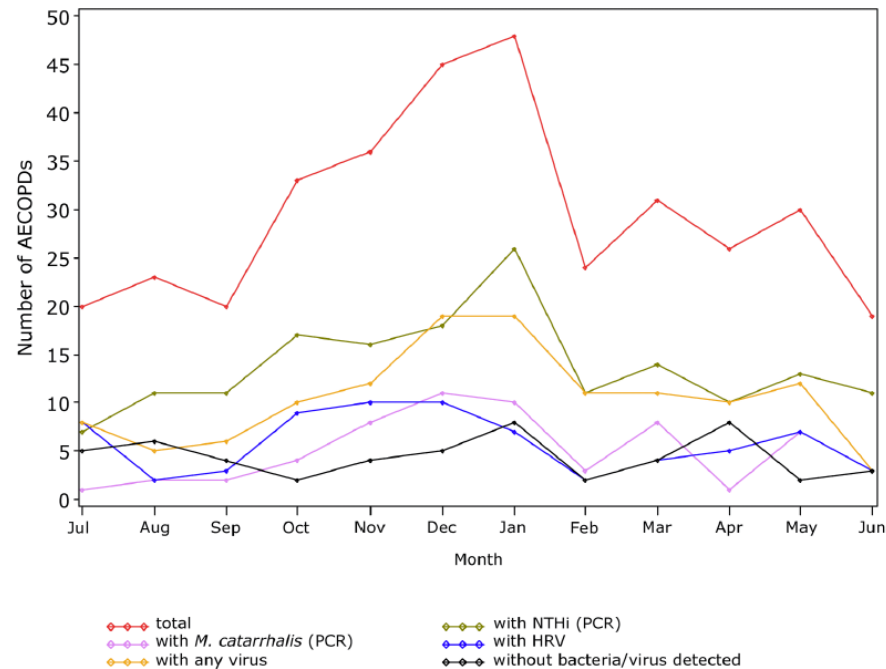


Figure 4 Seasonal distribution of acute exacerbations of COPD (AECOPD) cases with sputum samples: total number and number of cases positive by PCR for non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi), *M. catarrhalis*, human rhinovirus (HRV) or any viral species, and cases negative for bacteria and viruses (full cohort year 1; month of follow-up considered regardless of year).

Virus

Rhinovirus
Parainfluenzae virus
Influenzae virus
VRS
Coronavirus
Adénovirus
Métapneumovirus humain

Stade 1

Stade 2

Stade 3

Stade 4

GOLD



Bactéries

Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Moraxella catarrhalis

Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteriaceae
Haemophilus haemolyticus
Haemophilus parainfluenzae
Staphylococcus aureus

Bactéries et EBPCO

- Rôle virus > bactéries / facteur déclenchant
- Exacerbations = probable **interaction complexe** entre un **microbiome respiratoire modifié/altéré** et la **réponse immune de l'hôte**

Question

**BÉNÉFICE CLINIQUE DES
ANTIBIOTIQUES**



Méta-analyse Cochrane 2018

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257.
DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

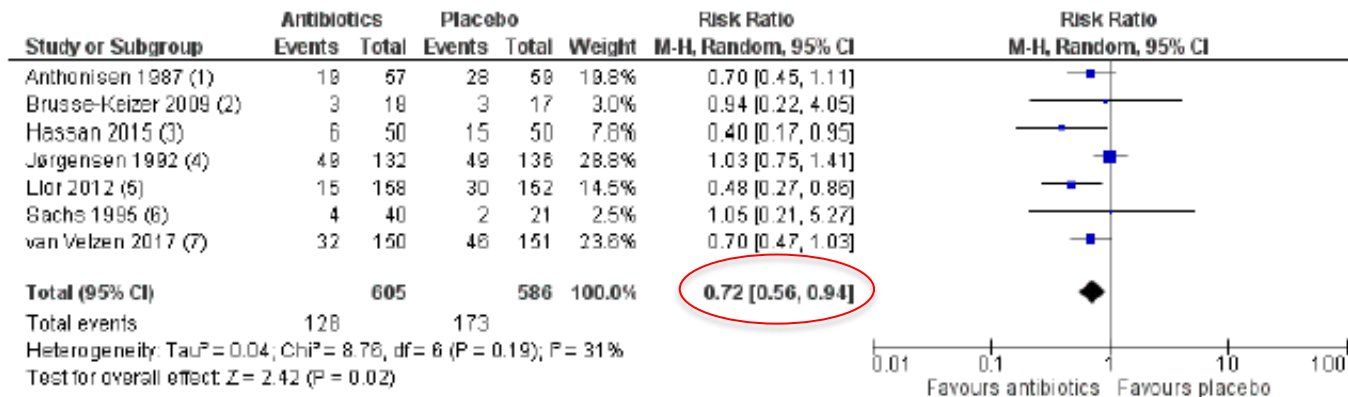
- 19 études, 2663 patients
- 11 études ambulatoires
- 7 études patients hospitalisés en unités conventionnelles
- 1 étude patients hospitalisés en USI

- Niveau de preuve faible à modéré

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257.
DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

- Echecs de traitement à 1 mois
 - Patients ambulatoires

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Antibiotics versus placebo. Outpatients, outcome: 1.2 Treatment failure within 4 weeks - current drugs only.



Footnotes

- (1) within 21 days
 (2) 28 days
 (3) day 21
 (4) day 8
 (5) 20 days
 (6) failure between 4-24 days
 (7) day 21

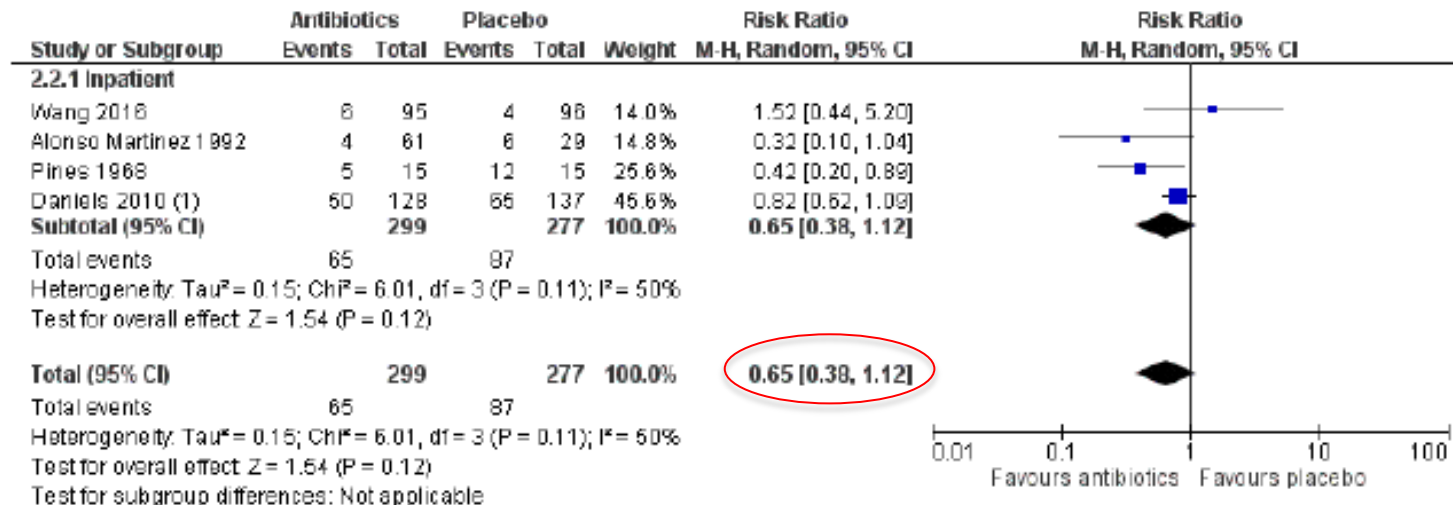
Niveau de preuve faible

Méta-analyse Cochrane 2018

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257.
DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

- Echecs de traitement à 1 mois
 - Patients Hospitalisés en unités conventionnelles

Figure 5. Forest plot of comparison: 2 Antibiotics versus placebo. Inpatients, outcome: 2.2 Treatment failure within 4 weeks - current drugs only.



Footnotes

(1) day 30

Niveau de preuve modéré

Méta-analyse Cochrane 2018

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257.
DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

- Echecs de traitement à 1 mois
 - Patients Soins intensifs :
Bénéfice de l'antibiothérapie : RR 0.19, 95% CI 0.08 to 0.45 ; avec 458 échecs évités pour 1000 patients traités (95% CI 311 to 520).

Niveau de preuve modéré

Méta-analyse Cochrane 2018

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257.
DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

- Autres objectifs :
 - Mortalité : pas de bénéfice sauf soins intensifs
 - Durée de séjour : pas de bénéfice sauf soins intensifs
 - Effets secondaires : diarrhées plus fréquentes sous ATB mais NS

Au final

- Une pathogénie en pleine (R)évolution
- Une microbiologie évolutive avec la maladie
- Des méta analyses pas très convaincantes sauf Exacerbations hospitalisée en réanimation
- Des niveaux de preuve globalement **faibles**



Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary)



Prise en charge des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Recommandations de la Société de pneumologie de langue française (texte court)

S. Jouneau^{a,b,*}, M. Dres^{c,1}, A. Guerder^{d,1}, N. Bele^e,
A. Bellocq^f, A. Bernady^g, G. Berne^h, A. Bourdinⁱ,
G. Brinchault^j, P.R. Burgel^k, N. Carlier^l, F. Chabot^m,
J.M. Chavaillonⁿ, J. Cittee^g, Y.E. Claessens^o,
B. Delclaux^p, G. Deslée^q, A. Ferré^r, A. Gacouin^s,
C. Girault^t, C. Ghasarossian^u, P. Gouilly^v,
C. Gut-Gobert^w, J. Gonzalez-Bermejo^x, G. Jebrak^y,
F. Le Guillou^z, G. Lèveiller^{aa}, A. Lorenzo^{ab},
H. Mal^{ac}, N. Molinari^{ad}, H. Morel^{ae}, V. Morel^{af},
F. Noel^{ag}, H. Pégliasco^{ah}, J.M. Perotin^q, J. Piquet^{ai},
S. Pontier^{aj}, A. Rabbat^{ak}, M. Revest^{al}, G. Reychler^{am},
S. Stelianides^{an}, P. Surpas^{ao}, P. Tattevin^{al},
N. Roche^{ak,ap}

^a Groupe de travail des recommandations de la SPLF sur la prise en charge des exacerbations de BPCO, Société de pneumologie de langue française, 75006 Paris, France

^b IRSET UMR 1085, service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, université de Rennes 1, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France

* Corresponding author at: Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France.

E-mail address: stephane.jouneau@chu-rennes.fr (S. Jouneau).

¹ M. Dres and A. Guerder participated equally to the work.

Antibiothérapie : pour qui?

Stratégie clinique : en ambulatoire

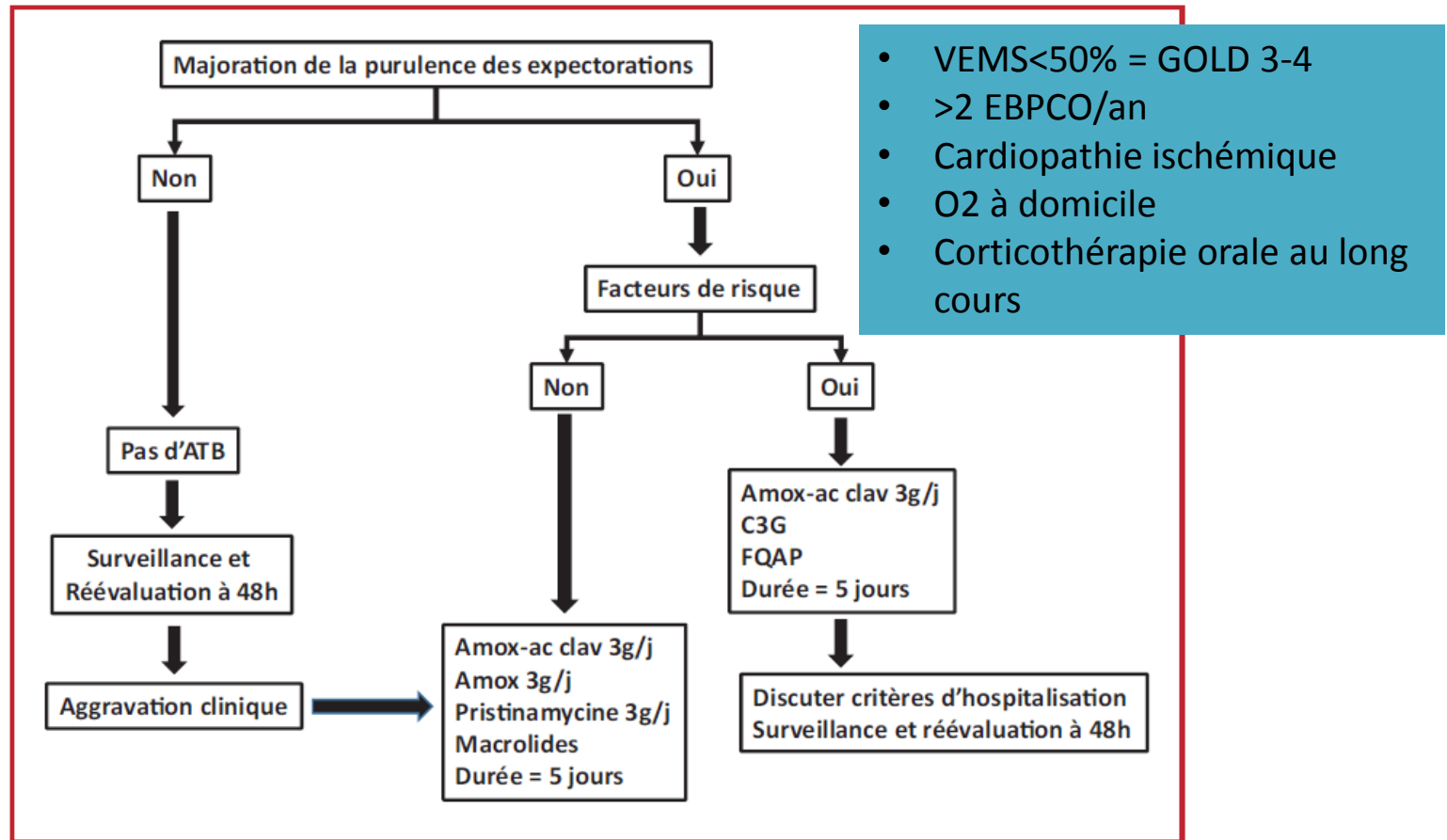


Figure 1. Antibiothérapie des exacerbations de BPCO (EABPCO) en ambulatoire. ATB : antibiotiques. Facteurs de risque : (VEMS < 50 % de la valeur prédite, plus de deux exacerbations par an, cardiopathie ischémique, oxygénothérapie à domicile, corticothérapie orale chronique).

Antibiothérapie : pour qui?

Stratégie clinique : en hospitalisation

Il faut probablement prescrire une antibiothérapie dans les exacerbations hospitalisées lorsqu'une des conditions suivantes est présente :

- expectoration purulente ;
- signe(s) de gravité ;
- terrain à risque : BPCO avec obstruction bronchique très sévère (VEMS < 30 % de la théorique) ou comorbidités susceptibles de menacer le pronostic vital (accord d'experts).

Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans le choix d'une antibiothérapie dans les EABPCO :

- la présence de facteurs de risque d'évolution non favorable (corticothérapie au long cours, exacerbations fréquentes, VEMS < 30 %, comorbidités cardiovasculaires, hospitalisations récentes) ;
- la notion d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents ;
- la notion d'un *P. aeruginosa* ou d'une entérobactérie.

- Durée : **5** (à 7) jours
- Si échec à 48h : ECBC et changer de traitement

Antibiothérapie : pour qui?

Stratégie guidée par biomarqueurs

- Pas d'intérêt de la PCT pour distinguer les EBPCO d'origine bactérienne nécessitant une antibiothérapie

Jouneau S et al, revue des maladies respiratoires, 2017

- Pas d'intérêt des biomarqueurs pour prédire la mortalité ou le recours à la ventilation mécanique

Kawamatawong T et al, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017

Antibiothérapie : recommandations GOLD 2018

- Indications :
 - 3 symptômes cardinaux : Augmentation dyspnée, volume et purulence
 - 2 symptômes cardinaux si l'un est la purulence (couleur verte)
 - nécessité d'une ventilation mécanique (invasive ou non invasive)
- Modalités : ***selon écologie locale***
 - Empirique : AmoxiClav, macrolide, tétracyclines
 - Pour les patients exacerbateurs fréquents, sévères (GOLD 3-4) et/ou ventilation = ECBC
- Voie : orale si possible
- Durée : 5-7 jours
- Critère d'efficacité : diminution dyspnée et purulence

Où s'arrêtent les recommandations ?

- Là où commencent les **BGN non fermentants** : *P.aeruginosa*, *S.maltophila*, *A.baumannii*, *Burkholderia* etc...
- Là où commence **la pression de sélection des ATB de 1^{ère} ligne** : BMR, BLSE etc...

Conclusions

- La pierre d'achoppement = Définitions et niveau de preuve
- La meilleure compréhension de la physiopathologie des exacerbations nécessaire à la meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'une antibiothérapie
- Actuellement rester pragmatique : balance bénéfice/risque
 - EBPCO en soins intensifs ou graves : Antibiothérapie, spectre à adapter à l'écologie du patient
 - EBPCO hospitalisées et patients à risque (GOLD 2018), franche purulence
 - Durée brève,
 - Penser écologie
- EBPCO = prise en charge globale et non seulement anti infectieuse : traitement de l'obstruction, kinésithérapie respiratoire, ventilation, nutrition

Merci

