

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de l'impact de l'antibiothérapie dans la prise en charge
des patients admis en soins intensifs pour une exacerbation aiguë
de bronchopneumopathie chronique obstructive.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2025 à 16h
au Pôle Formation
par **Justine NOBLANC**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Hugues GEORGES

Monsieur le Docteur Alexandre ELBAZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi EDDERKAOUI

AVERTISSEMENT

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

TABLE DES MATIÈRES

<i>TABLE DES MATIÈRES</i>	9
<i>ABRÉVIATIONS</i>	10
<i>INTRODUCTION</i>	11
<i>MATÉRIEL ET MÉTHODES</i>	15
Schéma d'étude	15
Sélection des patients.....	15
Critères de jugement principal et secondaires	16
Protocole	17
Analyse statistique	19
<i>RÉSULTATS</i>	21
Caractéristiques générales des patients	21
Critère de jugement principal	25
Analyse de sensibilité	26
Critères de jugement secondaires	27
<i>DISCUSSION</i>	29
Prescription d'une antibiothérapie	29
Objectif principal.....	31
Recherche de facteurs explicatifs.....	32
Analyse en sous-groupes	35
Limites de l'étude.....	36
<i>CONCLUSION</i>	37
<i>LISTE DES FIGURES</i>	38
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	39
<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	40
<i>ANNEXES</i>	43

ABRÉVIATIONS

AET	Aspiration endo-trachéale
ATS	American Thoracic Society
BMR	Bactérie multirésistante
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP	Protéine C réactive
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
EABPCO	Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive
ECBC	Examen cytbactériologique des crachats
EFR	Epreuve fonctionnelle respiratoire
ERS	European Respiratory Society
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HCO₃⁻	Bicarbonate
IGSII	Index de gravité simplifié II
IMC	Indice de masse corporelle
IMV	Intoxication médicamenteuse volontaire
IRA	Insuffisance respiratoire aiguë
OLD	Oxygénothérapie longue durée
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PaCO₂	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO₂	Pression artérielle en dioxygène
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonine
SHR	Standardized hazard ratio
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
UADM	Unité d'accueil de déchocage médical
USC	Unité de soins continus
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VNI	Ventilation non invasive
VRS	Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique caractérisée par la présence de symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectorations) en lien avec une pathologie des bronches, bronchioles et alvéoles responsable d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) objectivé par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) (1).

Elle résulte d'interactions gène–patient–environnement débutant dès la période foétale auxquelles contribuent des facteurs génétiques comme le déficit en alpha-1-antitrypsine, et environnementaux, comme le tabagisme mais aussi la pollution due aux particules fines ou aux fumées issues de la combustion de la biomasse (GETomics) (2, 3).

Physiopathologiquement, elle est caractérisée par l'existence d'une réaction inflammatoire chronique au sein du système respiratoire engendrant un afflux de macrophages, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Ces derniers sont responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires et de protéases qui vont engendrer des modifications structurelles touchant les bronches et le parenchyme pulmonaire. Au niveau bronchique, on observe un épaissement de la paroi, une métaplasie des glandes caliciformes, une diminution des cellules ciliées et une hypertrophie des muscles lisses. Au niveau pulmonaire, il existe une destruction du parenchyme et une perte de son élasticité. À terme, ces remaniements structurels sont responsables de l'obstruction du flux aérien caractéristique de la BPCO (2, 4).

Du fait de sa morbi-mortalité, cette maladie représente un enjeu majeur de santé publique. Au niveau mondial, 300 millions d'individus sont concernés et, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est attendue comme la 4^{ème} cause de décès en 2030 (5). En France, sa prévalence est estimée à 7,5%, représentant 2,5 à 3 millions de personnes, et elle serait responsable de 7000 décès par an (6,7). Concernant les soins intensifs, la maladie intervient dans 8,6% des admissions avec une mortalité chez ces patients d'environ 20%. Ces patients présentent également un risque accru de ventilation mécanique prolongée et de sevrage ventilatoire difficile (8).

À l'état stable, la prise en charge de la BPCO repose sur des mesures non pharmacologiques associées à des traitements médicamenteux. Parmi les mesures non pharmacologiques, le sevrage tabagique, la réhabilitation respiratoire, la vaccination et les règles hygiéno-diététiques ont fait preuve de leur efficacité. Les traitements médicamenteux reposent sur les β_2 -mimétiques et les anticholinergiques de longue durée d'action ainsi que sur la corticothérapie inhalée en mono-, bi- ou trithérapie selon la sévérité de la maladie (1). Récemment, des biothérapies comme le DUPILUMAB ont permis d'obtenir une réduction significative du nombre d'exacerbations modérées à sévères, de même qu'une amélioration des symptômes respiratoires et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (9).

L'évolution naturelle de la maladie est marquée par la survenue d'épisodes d'exacerbation aiguë (EABPCO) qui sont définis par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) comme « une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes (dyspnée, toux, volume et/ou purulence des expectorations) conduisant à une modification thérapeutique » (10). Ces dernières

sont associées à une augmentation de la consommation en soins primaires et secondaires, à une augmentation du nombre d'hospitalisations, du nombre de décès, à une altération prolongée de la qualité de vie et même à un déclin accéléré du VEMS (11).

Lorsqu'elles réalisent un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA), ces EABPCO sont dites sévères et justifient alors une prise en charge en secteur de soins intensifs. Outre le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action (β_2 -agoniste avec ou sans anti-muscarinique), à la corticothérapie systémique qui peut être guidée par le taux de polynucléaires éosinophiles (1) et à la ventilation mécanique invasive ou non, les sociétés savantes recommandent la prescription d'une antibiothérapie. Pour l'European Respiratory Society (ERS) et l'American Thoracic Society (ATS), la prescription d'une antibiothérapie doit être systématique (12). Selon la SPLF, la prescription d'une antibiothérapie probabiliste devrait être guidée selon l'augmentation ou non de la purulence des expectorations et/ou la présence de signes de gravité et/ou la présence d'un terrain à risque (10). La Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) recommande le recours à une antibiothérapie en cas de signes d'infection bactérienne (critères d'Anthonisen) ou en cas de nécessité de ventilation mécanique invasive ou non (1).

Bien que recommandée par les différentes sociétés savantes, la place de l'antibiothérapie dans la prise en charge des EABPCO reste débattue. En effet, seule la moitié des EABPCO sont de causes infectieuses (13,14). De plus, il n'existe, à notre connaissance, qu'un seul essai randomisé évaluant l'impact de l'antibiothérapie en soins intensifs dans la prise en charge d'une EABPCO. Conduit avant l'émergence des

problématiques de résistances bactériennes et avant le développement de la ventilation non invasive (VNI), ce dernier avait mis en évidence, chez les patients bénéficiant d'une antibiothérapie, une réduction de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique (15). Des données plus récentes concernant des patients pris en charge en soins intensifs ont retrouvé une diminution de la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique (16) et une augmentation de la durée d'hospitalisation en cas d'antibiothérapie (17).

C'est dans ce contexte d'incertitude que nous avons réalisé une étude visant à évaluer l'impact de l'antibiothérapie sur le sevrage ventilatoire à J28 des patients pris en charge pour une EABPCO. Nous avons également évalué l'adéquation de l'antibiothérapie aux recommandations de la SPLF 2017, l'adaptation de l'antibiothérapie à la documentation microbiologique ainsi que la survenue d'effets indésirables en lien avec celle-ci.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle au sein du service de réanimation et de l'unité de soins continus (USC) du centre hospitalier DRON à Tourcoing entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2024. Le service de réanimation du centre hospitalier de Tourcoing comporte 16 lits de réanimation, 6 lits de soins continus et accueille des patients médicaux et chirurgicaux. Conformément à la méthodologie de référence MR-004 de la loi française, une déclaration de non-opposition a été obtenue de tous les patients. Le protocole et la base de données ont été déclarés à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) par le service de protection des données du centre hospitalier de Tourcoing (N°CHT/URC/2025/04).

Sélection des patients

Nous avons inclus dans l'analyse les patients âgés de 18 ans ou plus admis entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2024 pour une exacerbation aiguë de BPCO selon la définition de la SPLF, ayant bénéficié d'une imagerie thoracique (radiographie thoracique ou scanner thoracique) dans les 48 premières heures après l'admission et présentant une insuffisance respiratoire aiguë associée à une acidose respiratoire hypercapnique nécessitant le recours à la ventilation. Il pouvait s'agir d'une ventilation non invasive, d'une majoration des besoins du support ventilatoire en cas de traitement par VNI au domicile ou d'une ventilation invasive avec recours à l'intubation oro-trachéale.

L'insuffisance respiratoire aiguë avec acidose respiratoire hypercapnique était définie selon les modalités suivantes : une fréquence respiratoire ≥ 25 cycles/min, l'utilisation des muscles accessoires et une acidose respiratoire hypercapnique avec sur la gazométrie artérielle sanguine un pH $\leq 7,35$ et une PaCO₂ ≥ 45 mmHg.

L'absence de couverture sociale, la présence d'une pneumonie (définie par une image radiologique ou scanographique nouvellement apparue associée à une hyperthermie, à une hypothermie ou à une hyperleucocytose sanguine), d'une infection autre nécessitant une antibiothérapie, d'un pneumothorax, d'une décompensation cardiaque gauche, d'une embolie pulmonaire, d'une intoxication médicamenteuse ou alcoolique ou d'une insuffisance respiratoire chronique non due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (asthme, fibrose pulmonaire idiopathique, syndrome obésité - hypoventilation) constituaient des critères d'exclusion.

Critères de jugement principal et secondaires

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie sur le sevrage ventilatoire des patients à J28 admis dans notre service pour la prise en charge d'une EABPCO. Notre critère de jugement principal est le rapport de risque instantané standardisé (SHR) ajusté d'une antibiothérapie évaluant la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique invasive ou non au 28^{ème} jour en tenant compte du risque compétitif de décès.

Les patients étaient considérés sevrés de la ventilation mécanique après 48 heures sans recours à cette dernière. La date de fin de ventilation était alors le jour

calendaire de la dernière session de ventilation mécanique. Pour les patients bénéficiant d'une VNI au domicile, la ventilation mécanique était considérée comme sevrée lors du retour au même niveau d'aide inspiratoire et/ou de pression expiratoire positive ainsi qu'au même nombre et durée de séances. Pour les patients bénéficiant d'un appareillage de novo par VNI au cours de leur hospitalisation en réanimation, la date de la dernière session de ventilation sur ventilateur de réanimation était considérée comme date de fin de ventilation mécanique.

Les critères de jugement secondaires étaient l'adéquation de l'antibiothérapie aux recommandations de la SPLF 2017, l'adaptation de l'antibiothérapie à la documentation microbiologique ainsi que la survenue d'effets indésirables : anaphylaxie, encéphalopathie associée aux β -lactamines, infection à *Clostridium difficile* et colonisation par une bactérie multirésistante (BMR).

Protocole

Après inclusion, les caractéristiques générales des patients étaient recueillies : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC). Les principales comorbidités étaient recueillies avec l'indice de comorbidité de Charlson. La présence d'une intoxication tabagique sevrée ou non et son évaluation quantitative exprimée en paquet-année, la présence d'une intoxication alcoolique et la présence d'une toxicomanie étaient également recueillies.

Concernant la bronchopneumopathie chronique obstructive, étaient recueillis pour chaque patient : le stade GOLD, le dernier VEMS disponible, le recours à une VNI ou à une oxygénothérapie longue durée (OLD) et le traitement médicamenteux de

la BPCO au domicile (bronchodilatateur agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques de longue durée d'action, bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action, corticostéroïdes inhalés, corticoïdes par voie générale ou azithromycine). Nous avons également recueilli les facteurs de risques de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (bronchiectasies, VEMS < 35%, antécédent d'antibiothérapie dans les 3 derniers mois, antécédent d'hospitalisation dans les 3 derniers mois, antécédent de corticothérapie par voie générale dans les 3 derniers mois, présence d'une colonisation connue à *Pseudomonas aeruginosa*) (14).

Concernant le séjour en réanimation ou en USC, nous avons recueilli, pour chaque patient, les dates d'entrée et de sortie, les critères d'Anthonisen (type 1, 2 ou 3) à l'admission, la fréquence cardiaque à l'admission, la pression artérielle moyenne à l'admission, la température corporelle maximale sur les premières 24 heures, le score de Glasgow à l'admission, le recours à une antibiothérapie et/ou corticothérapie préalable ainsi que les données biologiques des premières 24 heures (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, rapport pO₂/FiO₂, compte des leucocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, dosage de la protéine C réactive (CRP) et de la procalcitonine (PCT)).

Une documentation microbiologique dans les 48 heures suivant l'admission était systématiquement recherchée. Celle-ci pouvait correspondre à une PCR grippe et VRS avant 2019 puis grippe, covid et VRS après 2019, un examen cytobactériologique des crachats (ECBC), une aspiration endotrachéale (AET) ou la réalisation d'antigénurie pneumocoque ou légionnelle. Si les prélèvements respiratoires (ECBC ou AET) retrouvaient une flore polymicrobienne, un *Candida albicans* ou un *Aspergillus*, le germe était considéré comme non pathogène.

Le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie a été évalué en fonction de la documentation microbiologique à chaque fois que celle-ci était disponible (Annexe n°1).

Concernant le respect des recommandations, nous nous sommes basés sur les recommandations émises par la SPLF en 2017 (Annexe n°2).

Analyse statistique

Pour le traitement et l'analyse des données, nous avons utilisé le logiciel R (version 4.4.3) et Excel (version 2018) pour le stockage des données. Pour les variables continues, les données sont présentées sous forme de moyenne (\pm écart-type) si leur distribution était normale, ou de médiane (intervalle interquartile) dans le cas contraire. Les variables catégorielles sont présentées en quantité (nombres) et pourcentage. Pour comparer les groupes de patients (ceux ayant reçu une antibiothérapie et ceux n'en ayant pas reçu), les tests statistiques suivants ont été employés : le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles, le test T de Student a été appliqué aux variables continues suivant une distribution normale, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé pour les variables continues qui ne respectaient pas la normalité. Afin d'identifier les facteurs explicatifs de la durée de ventilation mécanique, nous avons utilisé un modèle de survie à risques compétitifs de Fine et Gray. Toutes les variables pronostiques ont d'abord été analysées en univarié. Les variables significatives ont ensuite été incluses dans un modèle multivarié, en se basant sur leur pertinence clinique et leur association statistique en univarié ($p < 0,20$). Les variables finalement retenues pour le modèle étaient : l'antibiothérapie, le niveau de CRP au début de la prise en charge, la classification de GOLD et la classification

d'Anthonisen. La validité du modèle a été évaluée graphiquement en observant les résidus de Schoenfeld pour chaque variable sélectionnée. Il a été recherché une multicollinéarité entre les variables. Enfin, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur des sous-groupes de patients afin de déterminer spécifiquement l'effet de l'antibiothérapie sur la durée de la ventilation mécanique.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales des patients

Six cent cinquante patients ont été admis en réanimation et/ou en USC pour une insuffisance respiratoire aiguë sur chronique entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2024. Cent quarante-huit patients ont été inclus dans l'analyse, parmi eux 102 (69%) ont reçu une antibiothérapie. La principale cause d'exclusion était l'existence d'une pneumopathie (37%). Quarante patients présentant une infection Covid ont également été exclus en raison des pratiques ventilatoires et de l'utilisation de l'antibiothérapie propre au contexte épidémiologique. Le diagramme des flux est présenté en figure 1.

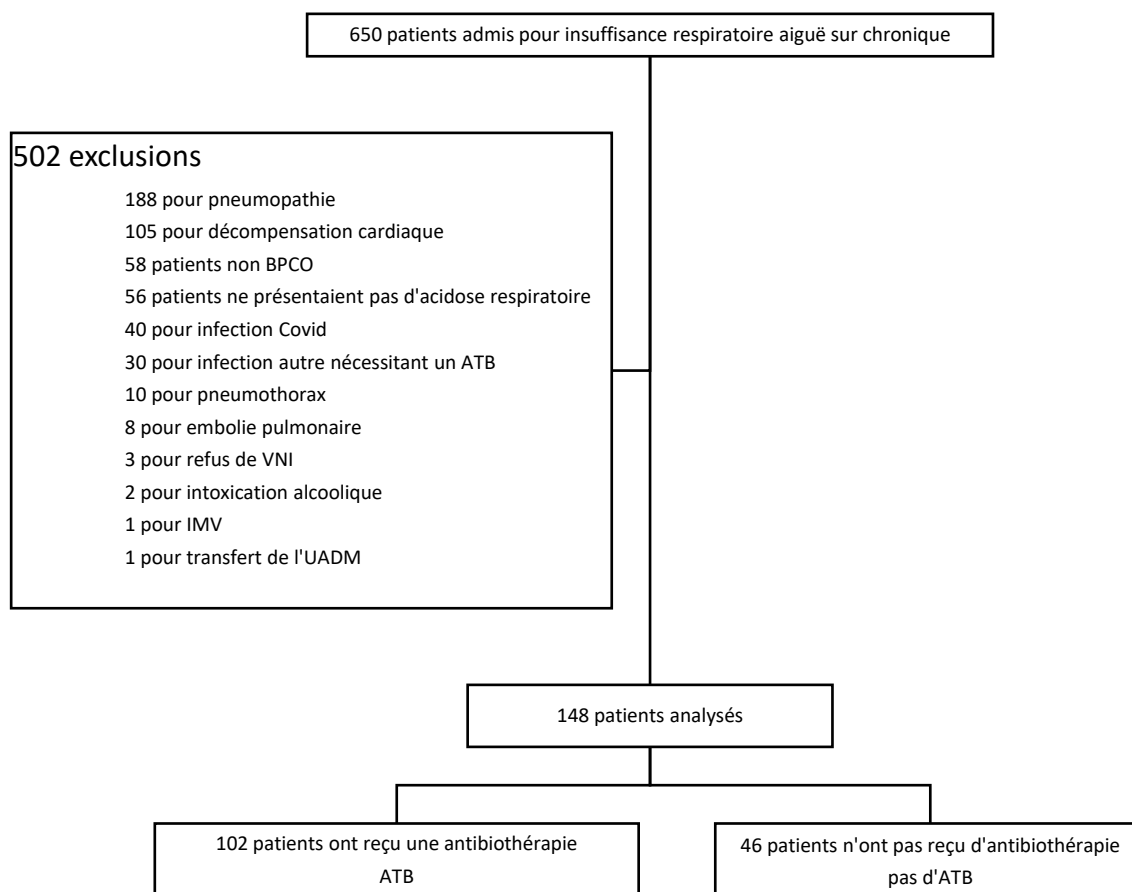


Figure 1: Diagramme des flux.

BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive, *ATB* antibiotique, *VNI* ventilation non invasive, *IMV* intoxication médicale volontaire, *UADM* Unité d'accueil de déchocage médical.

Notre population est constituée majoritairement d'hommes (65%) avec un âge médian de 65 ans [57-72] présentant une BPCO sévère avec respectivement 51% et 33% de stade GOLD 3 et 4. L'IGSII médian est de 31 [26-40] et le SOFA médian est de 3 [2-4]. Les patients ayant reçu une antibiothérapie présentaient plus fréquemment une EABPCO de type 1 (augmentation du volume, de la purulence des expectorations et majoration de la dyspnée) selon les critères d'Anthonisen ($p=0.013$). Ils présentaient également une température corporelle maximale, un taux de CRP, un compte des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles significativement plus élevé (p respectifs à 0.047 ; <0.001 ; 0.036 et 0.017). Le taux de PCT était également significativement plus élevé chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie ($p=0.002$), cependant devant le nombre de données manquantes important ($n=98$), il ne nous est pas possible d'interpréter ce résultat. Une antibiothérapie préalable à l'admission en réanimation ou en USC était plus fréquemment retrouvée ($p=0.043$) chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie au cours de leur séjour dans notre service.

Les caractéristiques générales principales des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau I.

Caractéristiques	Population totale¹	Pas d'ATB N = 46¹	ATB N = 102¹	Données manquantes	p-value²
Age - ans	65 (11)	66 (11)	65 (11)	0 (0)	0.7
Genre (homme)	96 (65%)	28 (61%)	68 (67%)	0 (0)	0.5
IMC - kg/m ²	25 (8)	25 (9)	25 (8)	13 (8.8)	0.8
Index de comorbidité de Charlson	4.00 [3.00 - 5.00]	4.00 [3.00 - 5.00]	4.00 [3.00 - 5.00]	0 (0)	0.5
Fumeur actif	70 (48%)	18 (41%)	52 (51%)	2 (1.4)	0.3
Classification GOLD				35 (24)	0.2
1-2	18 (16%)	3 (7.9%)	15 (20%)		
3	58 (51%)	23 (61%)	35 (47%)		
4	37 (33%)	12 (32%)	25 (33%)		
VEEMS (%)	28 [9 - 38]	28 [9 - 35]	28 [9 - 41]	0 (0)	0.6
VNI à domicile	38 (26%)	14 (30%)	24 (24%)	0 (0)	0.4
OLD à domicile	56 (38%)	23 (50%)	33 (32%)	0 (0)	0.040
EA fréquentes	75 (51%)	26 (57%)	49 (49%)	1 (0.7)	0.4
Glasgow	15.0 [14.0 - 15.0]	15.0 [15.0 - 15.0]	15.0 [14.0 - 15.0]	0 (0)	0.2
IGS II	31 [26 - 40]	30 [26 - 35]	32 [27 - 41]	0 (0)	0.2
SOFA	3 [2 - 4]	2.5 [2 - 4]	3 [2 - 4]	0(0)	0.2
Type d'exacerbation selon les critères Anthonisen				0 (0)	0.013
1	42 (28%)	6 (13%)	36 (35%)		
2	7 (4.7%)	2 (4.3%)	5 (4.9%)		
3	99 (67%)	38 (83%)	61 (60%)		
Antibiothérapie avant réanimation	31 (21%)	5 (11%)	26 (25%)	0 (0)	0.043
Corticothérapie avant réanimation	23 (16%)	5 (11%)	18 (18%)	0 (0)	0.3
PaCO ₂ (mmHg)	70 [59 - 82]	75 [60 - 82]	68 [58 - 82]	0 (0)	0.4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	224 [166 - 287]	229 [163 - 271]	219 [168 - 289]	0 (0)	0.8
Température (°C)	37.40 [37.20 - 37.85]	37.40 [37.10 - 37.60]	37.50 [37.20 - 38.10]	0 (0)	0.047
CRP (mg/L)	30 [6 - 95]	6 [2 - 23]	53 [14 - 129]	0 (0)	<0.001
PCT (g/L)	0.11 [0.05 - 0.37]	0.05 [0.03 - 0.06]	0.15 [0.08 - 0.38]	98(66)	0,002
Leucocytes (G/L)	11.9 [9.4 - 16.2]	11.0 [7.9 - 13.7]	12.4 [10.0 - 16.5]	0 (0)	0.036
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	8.7 [5.9 - 12.2]	7.5 [5.1 - 9.5]	9.2 [6.9 - 13.1]	5 (3.4)	0.017
Éosinophiles (G/L)	0.45 [0.00 - 1.97]	1.84 [0.33 - 4.04]	0.24 [0.00 - 1.08]	23 (16)	<0.001

¹ Mean (SD); n (%); Median [Q1 - Q3]

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Tableau I : Caractéristiques générales de la population.

Le groupe ATB inclut les patients ayant reçu au moins une dose d'antibiotique à leur admission pour EABPCO.

Les EA fréquentes étaient définies par au moins 2 EA par an.

ATB antibiotique, IMC index de masse corporelle, VNI ventilation non invasive, OLD oxygénothérapie longue durée, EA exacerbation aiguë, IGSII index de gravité simplifié II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, PaCO₂ pression partielle artérielle en CO₂, PaO₂ pression partielle artérielle en O₂, FiO₂ fraction inspirée en O₂, CRP protéine C réactive, EABPCO exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Seize patients (11%) décédaient dans les 28 premiers jours. Quarante-vingt-sept pour cent des patients ont bénéficié d'une VNI et 13% d'une ventilation mécanique invasive. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la ventilation mécanique invasive ($p=0.12$) et non invasive ($p=0.2$). La durée de séjour en réanimation était significativement plus longue ($p=0.009$) chez les patients ayant reçu une antibiothérapie. Il existait également une différence significative concernant la durée de ventilation mécanique invasive ($p=0.038$), cependant, au vu du faible nombre de patient ayant bénéficié d'une ventilation mécanique invasive, il nous paraît difficile d'interpréter ce résultat. La durée médiane de VNI était de 2.43 jours [1.00 - 3.00]. La durée médiane de séjour en réanimation est de 4 jours [2.5 - 6.00] et la durée médiane d'hospitalisation est de 11 jours [7.00 - 16.00].

La prise en charge ventilatoire et le devenir des patients sont présentés dans le tableau II.

Caractéristiques	Population totale¹	Pas d'ATB N = 46¹	ATB N = 102¹	Données manquantes	p-value²
<i>Intubation orotrachéale</i>	19 (13%)	3 (6.5%)	16 (16%)	0	0.12
<i>VNI</i>	130 (87%)	43 (93%)	87 (85%)	0	0.2
<i>Durée de ventilation mécanique invasive (jours)</i>	12 [1 – 13]	1 [0 – 2]	14 [3 – 17]	0	0.038
<i>Durée de VNI (jours)</i>	2.43 [1 – 3]	2.09 [1 – 3]	2.59 [1 – 4]	0	0.3
<i>Réhospitalisations pour EABPCO</i>	56 (38%)	18 (40%)	38 (37%)	0	0.8
<i>Décès</i>	16 (11%)	3 (6.5%)	13 (13%)	0	0.4

¹ Mean (SD); n (%); Median [Q1 - Q3]

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Tableau II : Prise en charge ventilatoire et devenir des patients.

Le groupe ATB inclut les patients ayant reçu au moins une dose d'antibiotique à leur admission pour EABPCO. ATB antibiotique, VNI ventilation non invasive, EABPCO exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Critère de jugement principal

Lorsque l'on considère le risque compétitif de décès, la prescription d'une antibiothérapie lors d'une EABPCO est associée de façon significative à une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation mécanique, que ce soit en analyse bivariée ou en multivariée avec un SHR ajusté à 0.53 [IC_{95%}, 0.34 – 0.8 et p=0.025] (figure 2 et 3). Le stade GOLD IV est, de façon indépendante, significativement associé à une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation mécanique (SHR à 0.38 [IC_{95%}, 0.18 – 0.82 et p=0.013]).

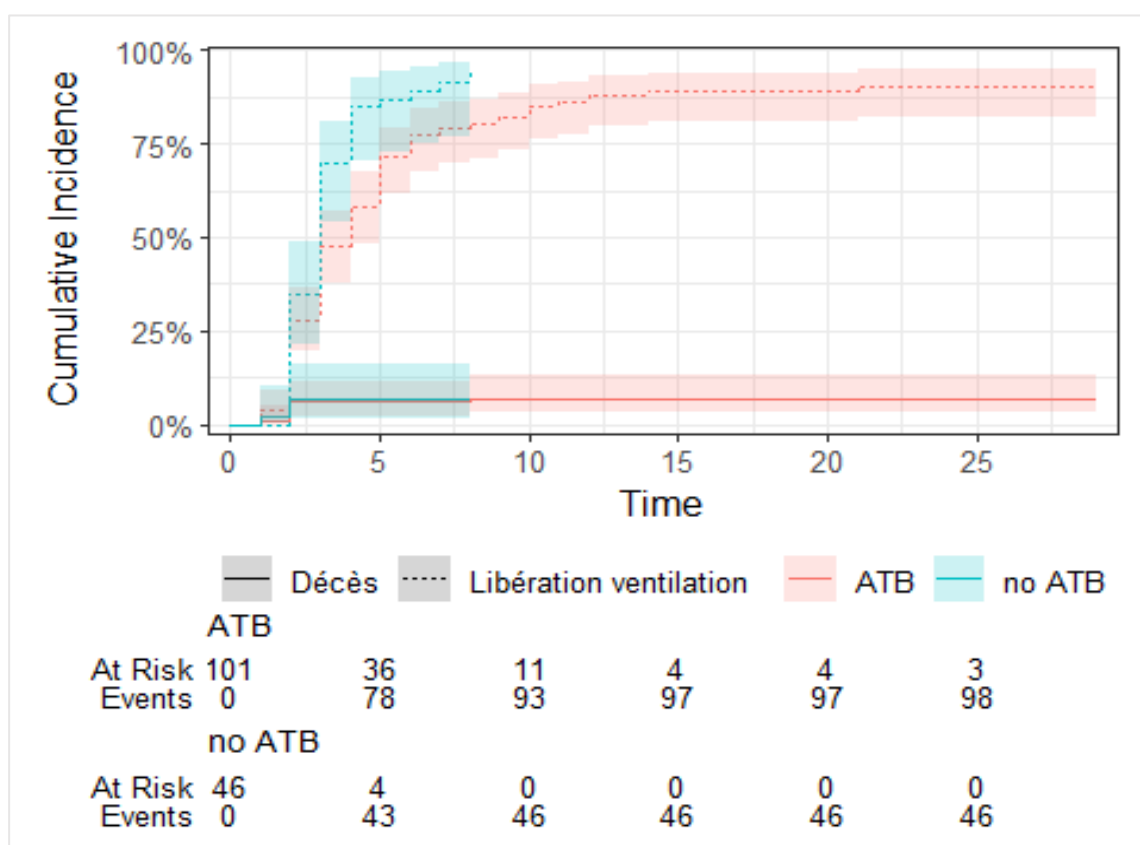


Figure 2 : Courbe des incidences cumulées du sevrage de la ventilation mécanique et du décès en fonction de la prescription d'une antibiothérapie.

Les lignes discontinues tracent les incidences cumulées de la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique estimées selon le modèle de survie à risques compétitifs de Fine et Gray prenant en compte le risque compétitif de décès.

Les lignes continues tracent les incidences cumulées de la probabilité de décès. Les surfaces hachurées représentent les intervalles de confiance à 95%.

ATB antibiotique.

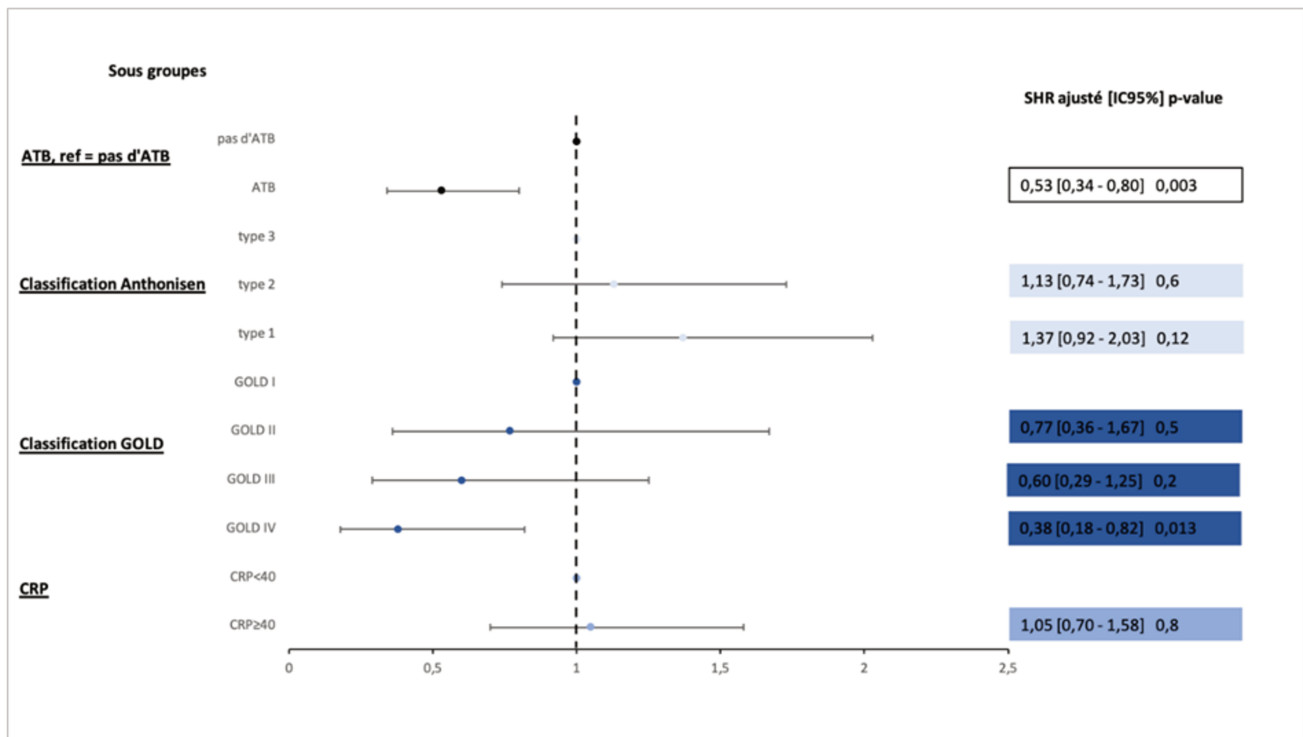


Figure 3 : Graphique en forêt du SHR ajusté de la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique.

SHR estimée selon le modèle de Fine et Gray. Les variables ont d'abord été analysées en univarié. Les variables suivantes ont été intégrées dans l'analyse multivariée selon leur pertinence clinique et leur association statistique en univarié ($p < 0,20$) : antibiothérapie, classification Anthonisen, classification GOLD et taux de CRP à l'admission.

SHR rapport de risque instantané standardisé, 95% CI intervalle de confiance à 95%, ATB antibiotique, CRP protéine C réactive.

Analyse de sensibilité

Nous avons réalisé une analyse de sensibilité en sous-groupe. La prescription d'une antibiothérapie était significativement associée à une diminution de la probabilité de sevrage de la ventilation mécanique invasive ou non dans tous les sous-groupes à l'exception des patients présentant un stade GOLD IV et de ceux présentant des critères d'Anthonisen de type 1 (figure 4).

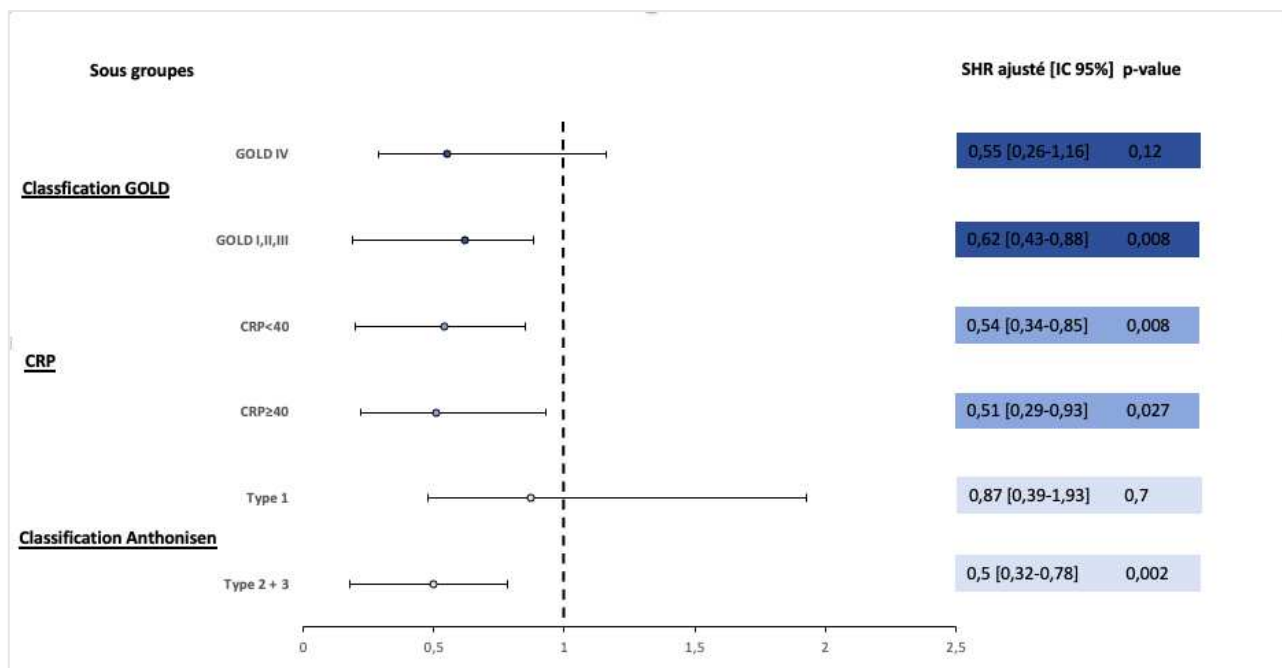


Figure 4 : Graphique en forêt des analyses de sensibilité.

SHR de l'antibiothérapie dans les sous-groupes : classification GOLD, taux de CRP et classification d'Anthonisen. SHR rapport de risque instantané standardisé, 95% CI intervalle de confiance à 95%, CRP protéine C réactive.

Critères de jugement secondaires

Lorsqu'une antibiothérapie était administrée, les molécules prescrites étaient par ordre de fréquence, le céfotaxime (35%), l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (21%), la spiramycine (16%), la pipéracilline – tazobactam (14%), la lévofloxacine (4.4%) et le céfépime (3.7%). Les autres classes étant minoritaires (Annexe n°3). La durée médiane de l'antibiothérapie en soins intensifs était de 3.68 jours [2.00 – 5.00].

Une documentation microbiologique était obtenue chez 81 patients (54.7%). Vingt-cinq étaient d'origine bactérienne (31%) et 18 virale (22%). Dans le reste des cas, il s'agissait de germes non pathogènes. Les bactéries les plus fréquemment identifiées étaient le *Streptococcus pneumoniae* (6.2%), l'*Haemophilus influenzae* (6.2%) et le *Proteus mirabilis* (3.7%). Le *Pseudomonas aeruginosa* n'était retrouvé que chez 1 patient (Annexe n°4).

L'antibiothérapie prescrite était considérée comme adaptée aux recommandations dans 47% des cas. Dans 13% des cas uniquement, elle était adaptée aux germes, principalement parce qu'aucun organisme n'était documenté dans 49% des cas. Lorsqu'un germe était mis en évidence, celui-ci était non pathogène dans 47% des cas, bactérien dans 31% des cas et viral dans 22% des cas.

Vingt-six patients (18%) ont présenté une colonisation à BMR au cours de leur séjour. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes antibiotique et absence d'antibiotique ($p=0.2$). Seul un patient a présenté une réaction anaphylactique et aucun n'a présenté d'encéphalopathie aux β -lactamines ou d'infection à *Clostridium difficile*.

DISCUSSION

Prescription d'une antibiothérapie

Dans notre cohorte, 102 (69%) patients ont reçu une antibiothérapie. La prescription de celle-ci semble être guidée par des critères cliniques et paracliniques. En effet, les patients ayant reçu une antibiothérapie présentaient significativement plus d'exacerbations de type 1 selon les critères d'Anthonisen. De la même façon, les taux de CRP, de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles étaient significativement plus élevés chez les patients ayant reçu une antibiothérapie. À l'inverse, le taux de polynucléaires éosinophiles était significativement plus élevé dans le groupe n'ayant pas reçu d'antibiothérapie ($p < 0.001$). Pour ce qui est de la PCT, le nombre important de données manquantes ($n=98$) ne nous permet pas d'interpréter les résultats. Ces éléments laissent entrevoir une sélection de patients susceptibles de bénéficier d'une antibiothérapie.

Cette attitude est concordante avec les efforts actuels visant à chercher des marqueurs qui permettraient d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une antibiothérapie. Deux biomarqueurs, la CRP et la PCT, ont principalement été étudiés. Concernant la CRP, son dosage a démontré une réduction de la prescription antibiotique comparativement à une stratégie basée sur les recommandations GOLD sans conséquence sur le taux d'échec de traitement (18). À l'inverse, le dosage de la PCT n'a pas fait preuve de sa non-infériorité par rapport à une stratégie standard pour guider la prescription d'une antibiothérapie dans la prise en charge d'une EABPCO (19). De plus, elle ne semble pas non plus être un bon marqueur d'infection de cause bactérienne (20). A l'heure actuelle, l'utilisation de ces biomarqueurs pour guider la

prescription d'une antibiothérapie au cours d'une EABPCO ne figure dans aucune recommandation (1,10).

Il est également intéressant de noter que lorsqu'une antibiothérapie était prescrite, cette prescription n'était adaptée à la documentation microbiologique que dans 13% des cas. La raison principale de ce résultat est la prescription d'un traitement antibiotique en l'absence de documentation bactérienne. Ces données sont concordantes avec le taux d'antibiothérapie adaptée de 11% retrouvé dans les travaux de Deniel *et al.* (16).

Nous avons ainsi mis en évidence, au sein de notre service, une attitude d'épargne d'antibiotique avec une prescription basée sur des critères cliniques et paracliniques plutôt qu'une prescription systématique comme recommandée par les sociétés savantes internationales (ATS, ERS, GOLD) ou nationale (SPLF). Cette prescription raisonnée semble en accord avec les pratiques actuelles comme en témoigne les résultats de l'étude de Haudebourg *et al.* Cette étude menée dans 80 unités de soins intensifs établissait un score d'adhérence aux recommandations de la SPLF de 2017 au moyen d'un questionnaire. À la question sur l'antibiothérapie systématique, le score de 1,6/10 témoignait d'une faible adhésion aux recommandations. La prescription de l'antibiothérapie semblait guidée par la majoration de la purulence et du volume des expectorations, par la présence d'une hyperthermie supérieure à 38,4°C, la présence de signes de détresse respiratoire ou la gravité de la maladie sous-jacente (21).

Objectif principal

Dans notre analyse, la prescription d'une antibiothérapie est associée de façon significative à une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation mécanique, invasive ou non, à J28 avec un SHR ajusté à 0.53 [IC_{95%}, 0.34 – 0.8]. Cet effet ne semble pas être expliqué par la gravité des patients recevant une antibiothérapie puisque les deux groupes, antibiothérapie et absence d'antibiothérapie, sont comparables en termes de probabilité de décès (SHR à 1.05 [IC_{95%}, 0.27 – 4.08], $p>0.9$), d'IGSII (32 groupe ATB, 30 groupe pas d'ATB ; $p=0.2$) et de SOFA (3 groupe ATB, 2.5 groupe pas d'ATB ; $p=0.2$). De même, le niveau de PaCO₂ à l'admission, qui peut être un reflet de la sévérité de l'EABPCO, était comparable entre les groupes antibiothérapie et absence d'antibiothérapie (68 mmHg groupe ATB, 75 mmHg groupe pas d'ATB ; $p=0.4$).

Dans la littérature récente, plusieurs études se sont intéressées à l'impact de l'antibiothérapie sur le sevrage ventilatoire, la mortalité et la durée de séjour des patients pris en charge pour une EABPCO.

Deniel *et al.* ont publié en 2022 une étude rétrospective multicentrique réalisée au sein de deux services de réanimation évaluant l'impact d'une antibiothérapie précoce sur la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique. Dans cette cohorte de 391 patients admis pour la prise en charge d'une EABPCO, une antibiothérapie précoce est associée à une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation mécanique (SHR ajusté à 0,72 [IC_{95%}, 0,58 – 0,89], $p<0.001$) (16).

L'étude de Ouanes *et al.* publiée en 2015 a inclus, de façon rétrospective, 440 patients admis en soins intensifs pour une EABPCO. Elle a montré l'absence d'impact d'une antibiothérapie empirique sur la mortalité. En effet, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (15.3% dans le groupe ATB, 16.1% dans le groupe pas d'ATB, $p=0.79$) (22).

Vanoverschelde *et al.* ont démontré, dans une étude rétrospective monocentrique de 2023 ayant inclus 431 patients admis pour une EABPCO en soins intensifs ou non, que la durée médiane d'hospitalisation était significativement plus longue chez les patients ayant reçu une antibiothérapie (6 jours [4 – 10] dans le groupe ATB, 4 jours [2 – 7] dans le groupe pas d'ATB, $p<0.001$) (17).

Ainsi, nos résultats semblent confirmer ceux de la littérature récente qui remettent en cause le bénéfice de l'antibiothérapie précédemment décrit notamment sur la durée de ventilation, invasive ou non, en réanimation.

Recherche de facteurs explicatifs

Les sociétés savantes internationales (ERS, ATS, GOLD) et nationale (SPLF) recommandent la prescription systématique d'une antibiothérapie dans la prise en charge d'une EABPCO sévère. Pour se faire, elles se basent principalement sur les résultats du seul essai randomisé réalisé à notre connaissance. Celui-ci, publié en 2001 par Nouria *et al.*, avait mis en évidence une réduction significative de la mortalité intra-hospitalière (4% dans le groupe ATB, 22% dans le groupe placebo, $p=0.01$) et de la durée de ventilation mécanique (6.4 jours dans le groupe ATB, 10.6 jours dans le

groupe placebo, $p=0.04$) chez les patients bénéficiant d'une antibiothérapie par ofloxacine en comparaison à un traitement par placebo (15).

Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses pour expliquer la discordance existante entre la littérature récente et nos résultats s'opposant aux résultats de cet essai randomisé.

Premièrement, cette diminution de la probabilité d'être sevré de la ventilation sous antibiothérapie pourrait être en lien avec la survenue d'effets indésirables provoqués par cette dernière. Une prescription systématique d'antibiotique lors de la prise en charge d'une EABPCO expose au risque d'effets indésirables (anaphylaxie, encéphalopathie aux β -lactamines, infection à *Clostridium difficile*), mais surtout à l'émergence de bactéries multirésistantes. Ces dernières constituent un problème majeur de santé publique dont le principal facteur de risque est le mésusage des antibiotiques (23). Dans le cadre d'une EABPCO, il existe un lien entre une antibiothérapie initiale inadaptée et l'isolement de souches bactériennes multirésistantes dans les aspirations trachéales, elle-même associée à une surmortalité significative (24). Cependant, nous ne sommes pas en mesure de confirmer cette hypothèse. En effet, nous n'avons enregistré qu'un seul cas d'anaphylaxie au sein de notre cohorte et aucune encéphalopathie aux β -lactamines ni d'infection à *Clostridium difficile*. Concernant les BMR, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupe ($p=0.2$).

L'évolution des pratiques concernant la ventilation est également un élément essentiel à prendre en compte. Dans l'essai de Nouira *et al.*, 86% des patients

bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive là où seulement 13% des patients en bénéficiait dans notre population. Cette différence, déjà décrite dans la littérature (16), met en évidence l'évolution des pratiques dans la prise en charge des patients présentant une EABPCO. La diminution du recours à la ventilation mécanique invasive s'est faite au profit d'une augmentation de l'utilisation de la VNI avec une diminution du taux d'échec de cette dernière (25). L'augmentation de l'utilisation de la VNI implique nécessairement une diminution de l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) dont on connaît l'impact sur la mortalité hospitalière (25, 26). Dans ce nouveau contexte de prise en charge, une antibiothérapie empirique n'a pas démontré de bénéfice sur la mortalité (22), laissant supposer que celui-ci était en lien avec une prévention de la survenue des PAVM chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

Un autre élément susceptible d'expliquer la différence d'effet de l'antibiothérapie entre cet essai randomisé et notre étude est la durée de l'antibiothérapie ainsi que le choix de la molécule. En effet, là où les patients bénéficiaient d'un traitement de 10 jours par ofloxacine dans l'essai randomisé, la durée médiane de l'antibiothérapie au sein de notre cohorte est de seulement 3.68 jours [2.00 – 5.00] avec une utilisation minoritaire des fluoroquinolones.

Le faible taux d'adaptation de l'antibiothérapie prescrite à la documentation microbiologique (13%) est également susceptible d'expliquer l'absence de bénéfice de la prescription d'une antibiothérapie. Cependant, au vu des paramètres inflammatoires élevés chez les patients bénéficiant d'une antibiothérapie, l'absence de documentation bactériologique notamment au moyen d'un ECBC peut être expliqué par les difficultés

de réalisation d'un ECBC de bonne qualité. L'existence d'une infection sous-jacente non documentée pourrait expliquer l'évolution défavorable de ces patients avec une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation.

Analyse en sous-groupes

Lorsque l'on s'intéresse à l'analyse en sous-groupe, on constate qu'au sein de notre cohorte, chez les patients présentant une BPCO GOLD IV et chez ceux présentant des critères d'Anthonisen de type 1, l'antibiothérapie n'est pas associée de façon significative à une diminution de la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique (p respectif à 0.12 et 0.7). On pourrait supposer que l'absence d'effet délétère de l'antibiothérapie chez ces patients puisse être en lien avec une diminution de l'incidence des pneumonies nosocomiales non associées à la ventilation invasive. Ces dernières, décrites par Galerneau *et al.* en 2023, ont une incidence de 5% et sont associées à une augmentation de la mortalité ($p < 0.001$), du risque d'intubation ($p < 0.001$) et à la durée de séjour en réanimation ($p < 0.001$). Dans cette étude, la prescription d'une antibiothérapie empirique systématique à l'admission en soins intensifs était associée à une réduction de leur survenue (HR à 0.45 [0.23 – 0.86], $p = 0.02$) (28). Nous n'avons cependant pas recueilli les données relatives à la survenue de pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation invasive et ne pouvons donc pas vérifier cette hypothèse. Il convient également de noter que cette différence observée pourrait également être expliquée par une taille d'effectif insuffisante ou par l'existence d'autres facteurs confondants non pris en compte dans notre travail.

Limites de l'étude

Notre analyse comporte certaines limites. Les données de notre étude étaient recueillies de manière rétrospective. La présence de dossiers médicaux incomplets est responsable d'un biais d'information avec un certain nombre de données manquantes notamment pour la PCT. Nous avons inclus uniquement des patients admis au centre hospitalier de Tourcoing, limitant la généralisation des résultats à d'autres patients admis pour une EABPCO en soins intensifs. Le nombre de patients inclus était relativement faible par rapport aux autres cohortes de la littérature. Également, le sevrage ventilatoire des patients n'était pas protocolisé dans notre service, pouvant entraîner un biais sur la durée de ventilation mécanique. L'absence de réalisation systématique d'un scanner thoracique peut également être responsable d'un sous diagnostic des pneumopathies et donc, de l'inclusion de patients à tort. Enfin, il est possible que le lien retrouvé entre l'administration d'une antibiothérapie et le sevrage de la ventilation mécanique puisse être dû à un facteur confondant non pris en compte dans notre analyse.

CONCLUSION

Notre travail met en évidence une association significative entre la prescription d'une antibiothérapie et une probabilité plus faible d'être sevré de la ventilation chez les patients pris en charge pour une exacerbation aiguë de BPCO. Cette association persiste après ajustement sur la gravité de la BPCO et confirme les résultats d'études précédentes.

Les progrès récents dans la prise en charge des patients admis en soins intensifs pour une EABPCO avec, au premier plan, le développement de la VNI, ont considérablement amélioré le pronostic de ces patients. De telles évolutions rendent difficiles l'interprétation de la littérature antérieure à ces progrès. La réalisation d'essais randomisés multicentriques semble donc nécessaire pour préciser la place de l'antibiothérapie dans la prise en charge de ces patients.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Diagramme des flux.	21
Figure 2 : Courbe des incidences cumulées du sevrage de la ventilation mécanique et du décès en fonction de la prescription d'une antibiothérapie.	25
Figure 3 : Graphique en forêt du SHR ajusté de la probabilité d'être sevré de la ventilation mécanique.....	26
Figure 4 : Graphique en forêt des analyses de sensibilité.....	27
Figure 5 : Évaluation de l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction de la documentation microbiologique retrouvée.....	44
Figure 6 : Adéquation du choix de l'antibiotique aux recommandations de la SPLF.	46
Figure 7 : histogramme de la proportion des différentes molécules antibiotiques prescrites à l'admission.....	47
Figure 8: Diagramme circulaire des documentations microbiologiques retrouvées.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques générales de la population.....	23
Tableau II : Prise en charge ventilatoire et devenir des patients.	24

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : Report 2024.
2. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM*. 2019; 381(13):1248-56.
3. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(5): 512-24.
4. Bridevaux P-O et Aubert J-D. Bases anatomiques de l'obstruction ventilatoire dans l'asthme et la bronchopneumopathie obstructive chronique. *Med Hyg*. 2004; 62 : 2114-9.
5. Mathers CD et Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11): e442.
6. Fuhrman C et Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) en France. *Rev Mal Respir*. 2010; 27: 160-168.
7. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenegre A, Neukirch F, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J*. 2008; 31: 1227 - 33.
8. Funk G-C, Bauer P, Chris O, Burghuber, Fazekas A, Harti S, et al. Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008. *Eur Respir J*. 2013; 41: 792 - 799.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023; 389(3): 205-14.
10. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir*. 2017; 34(4): 282-322.
11. Donaldson G-C et Wedzicha J-A. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax*. 2006; 61 :164-168.
12. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017; 49(3): 1600791.
13. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic

clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(6): 662-71.

14. Clerc S, Mayaux J et Demoule A. Infections respiratoires chez le patient BPCO : quelle place pour les antibiotiques?. *Med Intensive Réa.* 2023; 33(1): 61-70.

15. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 358: 2020-5.

16. Deniel G, Cour M, Argaud L, Richard JC, Bitker L. Early antibiotic therapy is associated with a lower probability of successful liberation from mechanical ventilation in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 86.

17. Vanoverschelde A, Van Hoey C, Buyle F, Den Blauwen N, Depuydt P, Van Braeckel E, et al. In-hospital antibiotic use for severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1): 138.

18. Prins HJ, Duijkers R, Valk P van der, Schoorl M, Daniels JMA, Werf TS van der, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J.* 2019; 53(5) : 1802014.

19. Daubin C, Valette X, Thiollière F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018; 44(4): 428-37.

20. Daubin C, Fournel F, Thiollière F, Daviaud F, Ramakers M, Polito A, et al. Ability of procalcitonin to distinguish between bacterial and nonbacterial infection in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary syndrome in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2021; 11: 39.

21. Haudebourg L, Faure M, Dres M, Roche N, Terzi N, Morawiec N et al. Management of severe exacerbation of COPD by French intensivists and adherence to guidelines. *Respir. Med and Res.* 2025; 87 : 101159.

22. Ouanes I, Ouanes-Besbes L, Ben Abdallah S, Dachraoui F, Abroug F. Trends in use and impact on outcome of empiric antibiotic therapy and non-invasive ventilation in COPD patients with acute exacerbation. *Ann Intensive Care.* 2015; 5(1): 30.

23. Miravittles M, Anzueto A. Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Is the Role of Antibiotics?. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7): 1344.

24. Nseir S, Ader F, Lubret R, Marquette C-H. Pathophysiology of airway colonization in critically ill COPD patient. *Curr Drug Targets.* 2011; 12: 514-20.

25. Galerneau LM, Bailly S, Terzi N, Ruckly S, Garrouste-Orgeas M, Cohen Y, et

al. Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the ICU: An Observational Study From the OUTCOMEREA Database, 1997–2018. *Crit Care Med.* 2023; 51(6): 753-64.

26. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA.* 2003; 290(22): 2985-91.

27. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of COPD. *NEJM.* 1995 ; 13(333): 817-822.

28. Galerneau LM, Bailly S, Terzi N, Ruckly S, Garrouste-Orgeas M, Oziel J, et al. Non-ventilator-associated ICU-acquired pneumonia (NV-ICU-AP) in patients with acute exacerbation of COPD: From the French OUTCOMEREA cohort. *Crit Care.* 2023; 27(1):359.

ANNEXES

Annexe n°1 : Évaluation de l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction de la documentation microbiologique retrouvée.

L'évaluation de l'adaptation de l'antibiothérapie aux germes a été considérée de la façon suivante (figure 5) :

- en l'absence d'antibiothérapie et de documentation microbiologique, l'absence d'antibiothérapie était considérée comme adaptée,
- en l'absence d'antibiothérapie et en présence d'une documentation microbiologique, l'absence d'antibiothérapie était considérée comme adaptée en cas de documentation virale ou inadaptée en cas de documentation bactérienne,
- en présence d'une antibiothérapie et en l'absence de documentation bactérienne ou en cas de documentation virale, l'antibiothérapie était considérée comme inadaptée,
- en présence d'une antibiothérapie et en cas de documentation bactérienne, l'antibiothérapie était considérée comme adaptée si la souche bactérienne était rendue sensible à la molécule sur l'antibiogramme, dans le cas contraire l'antibiothérapie était considérée comme inadaptée.

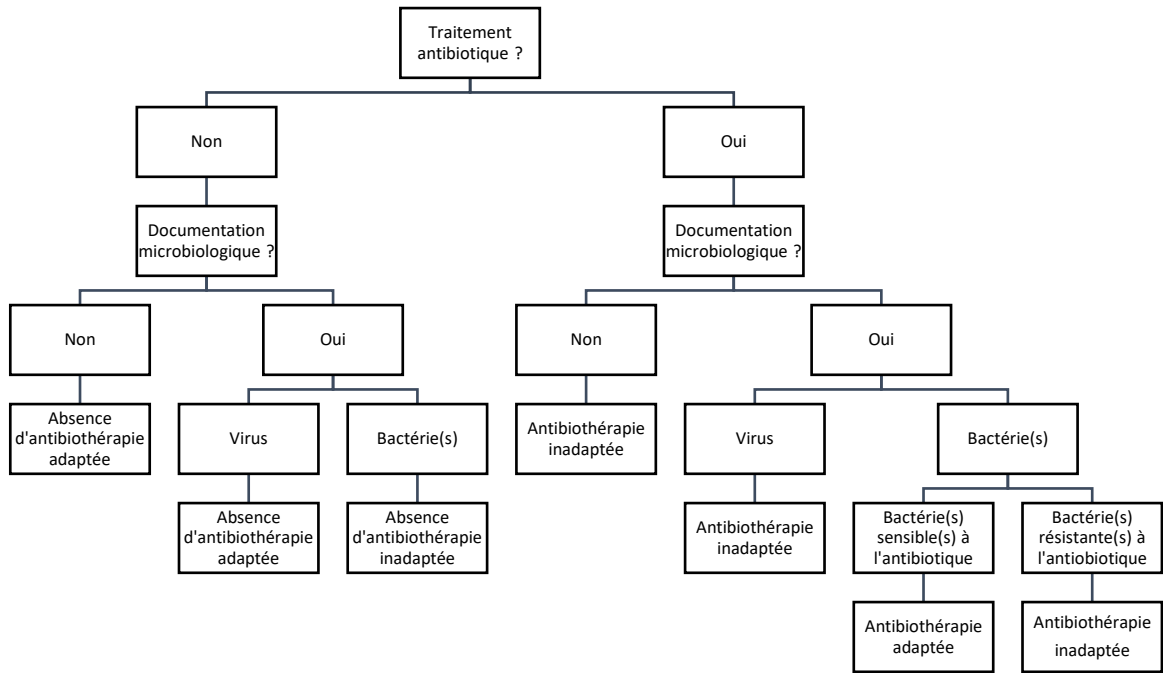


Figure 5 : Évaluation de l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction de la documentation microbiologique retrouvée.

Annexe n°2 : Évaluation de l'adéquation de l'antibiothérapie aux recommandations.

La SPLF recommande la prescription d'une antibiothérapie dans la prise en charge d'EABPCO lorsqu'il existe des expectorations purulentes, des signes de gravité ou un terrain à risque (VEMS inférieur à 30% ou présence de comorbidités susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital). Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, la SPLF ne se prononce pas sur le choix de la molécule pour les patients hospitalisés. Il est cependant recommandé de tenir compte de la présence de facteurs de risque d'évolution défavorable, de la notion d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents ou d'une colonisation connue à *Pseudomonas aeruginosa* ou entérobactérie.

Nous avons considéré les patients admis en réanimation comme présentant des signes de gravité et donc admis qu'une antibiothérapie était recommandée. Concernant le choix de la molécule, par analogie avec les patients ambulatoires présentant des facteurs de risques, nous avons considéré une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 3^{ème} génération ou fluoroquinolones antipneumococciques comme préconisée.

À cela, nous avons ajouté les facteurs de risques de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (VEMS < 30%, corticothérapie longue durée, cardiopathie, exacerbation fréquente, antécédent d'hospitalisation et/ou d'antibiothérapie dans les 3 mois) dans le choix de la molécule. En présence d'un des facteurs de risque, l'antibiothérapie préconisée était alors soit la pipéracilline-tazobactam soit le céfépime (figure 6).

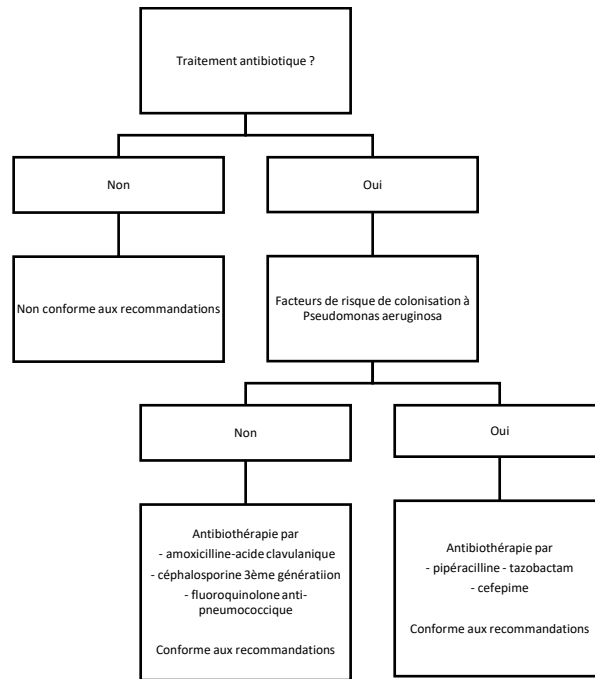


Figure 6 : Adéquation du choix de l'antibiotique aux recommandations de la SPLF.

Annexe n°3 : Histogramme représentant la proportion (%) des différentes molécules antibiotiques prescrites.

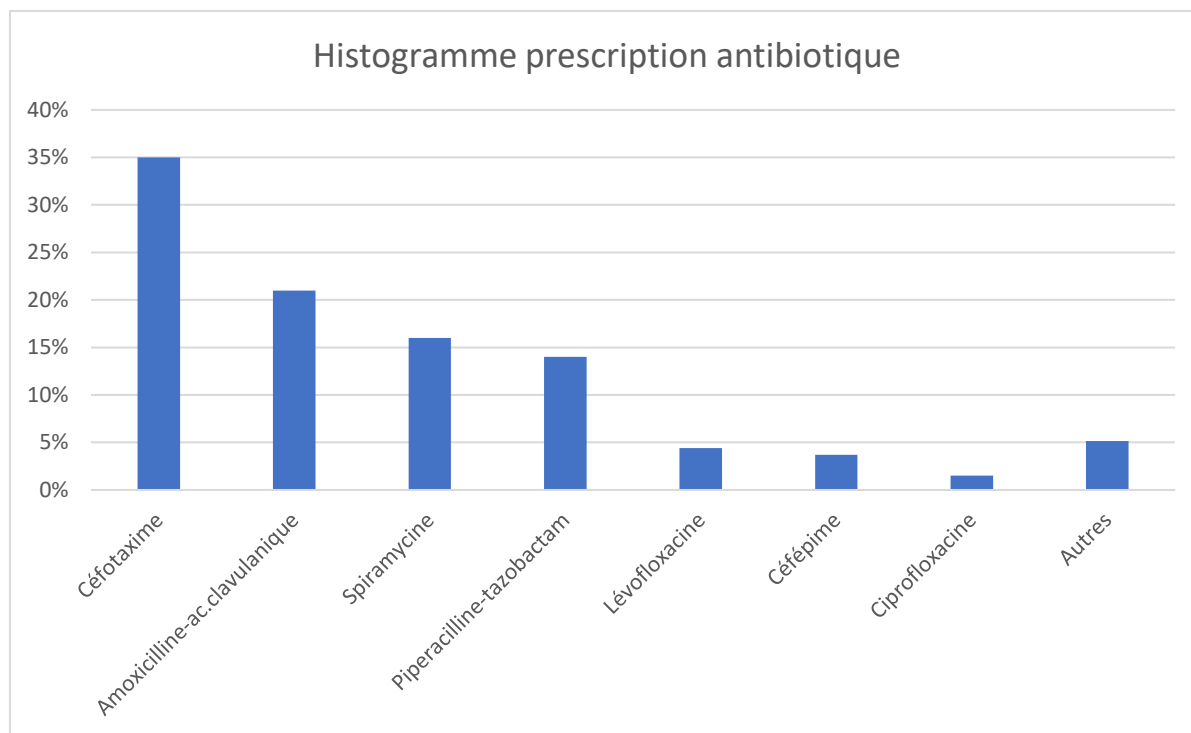


Figure 7 : histogramme de la proportion des différentes molécules antibiotiques prescrites à l'admission.

Annexe n° 4 : Diagramme circulaire représentant les différentes documentations microbiologiques retrouvées.

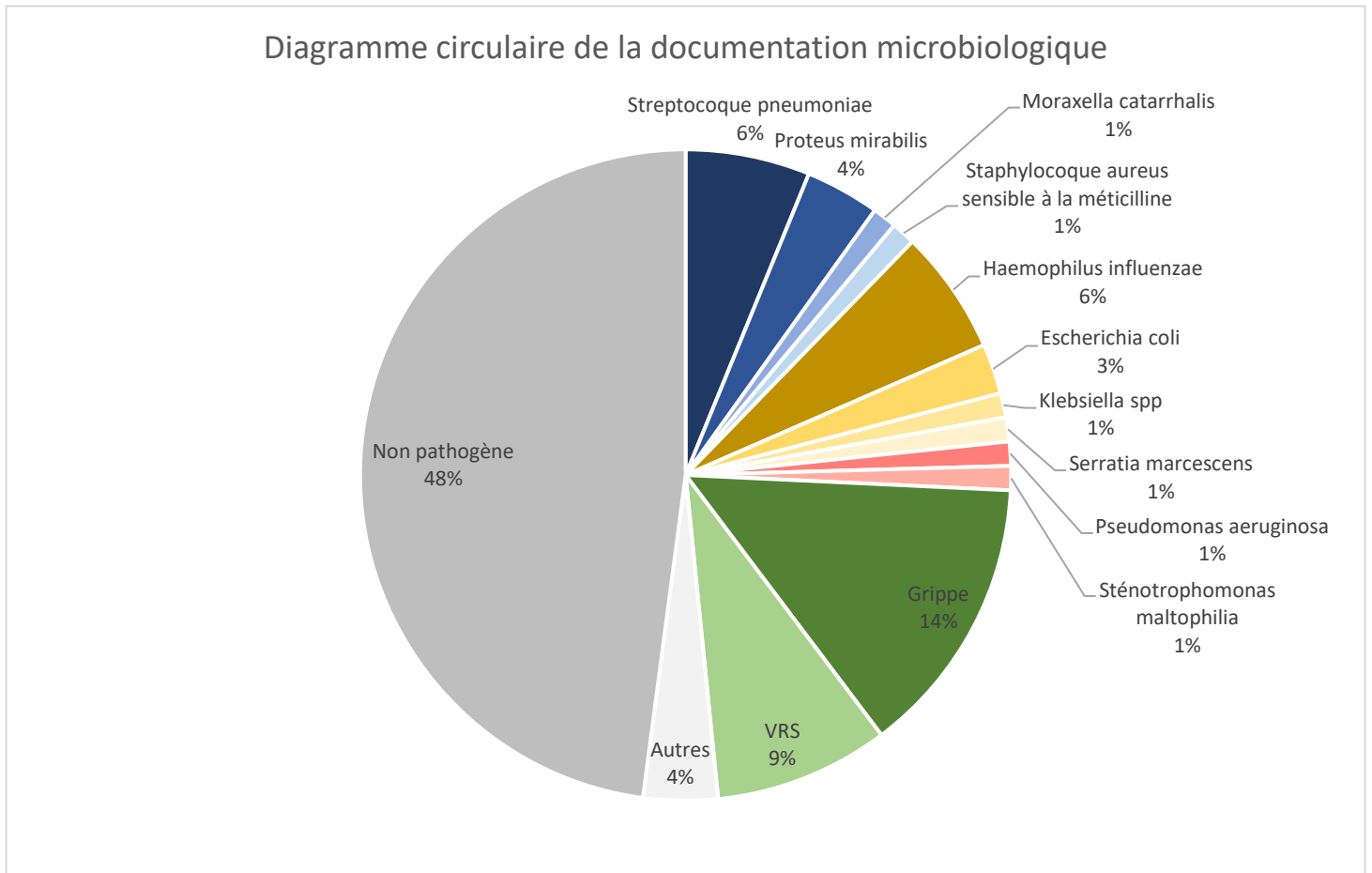


Figure 8 : Diagramme circulaire des documentations microbiologiques retrouvées.

AUTEUR(E) : Nom : NOBLANC

Prénom : JUSTINE

Date de soutenance : 23 septembre 2025

Titre de la thèse : Évaluation de l'impact de l'antibiothérapie dans la prise en charge des patients admis en soins intensifs pour une exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Thèse - Médecine – Lille 2025

Cadre de classement : *Médecine*

DES + FST/option : *Anesthésie - Réanimation*

Mots-clés : exacerbation aiguë – bronchopneumopathie chronique obstructive – antibiothérapie – sevrage ventilation mécanique

Résumé :

Introduction : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie fréquente en réanimation marquée par la survenue d'exacerbations aiguës (EA). En cas d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA), elles justifient d'une admission en soins intensifs. Une antibiothérapie (ATB) est alors systématiquement recommandée par les sociétés savantes. Ces recommandations se basent sur le seul essai randomisé existant retrouvant une réduction de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique (VM). Ces données sont actuellement remises en causes avec à l'inverse, une diminution de la probabilité d'être sevré de la VM en cas d'ATB.

Patients et méthodes : Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans le service de réanimation et de soins continus du CH DRON à Tourcoing entre janvier 2017 et décembre 2024, incluant les patients admis pour une EABPCO et présentant une IRA nécessitant le recours à la VM. Le critère de jugement principal était le rapport de risque instantané standardisé (SHR) d'une ATB sur la probabilité d'être sevré de la VM à J28 en tenant compte du risque compétitif de décès. Les critères secondaires étaient l'adéquation de l'ATB aux recommandations, l'adaptation de l'ATB aux germes et la survenue d'effets indésirables.

Résultats : 148 patients ont été inclus dans l'analyse, 69 % ont reçu une antibiothérapie. Lorsque l'on considère le risque compétitif de décès, la prescription d'une ATB lors d'une EABPCO est associée à une probabilité plus faible d'être sevré de la VM avec un SHR ajusté à 0,53 [IC_{95%}, 0,34–0,8 et p=0,025]. Le stade GOLD IV est de manière indépendante associée à une probabilité plus faible d'être sevré de la VM (SHR 0,38 [IC_{95%}, 0,18–0,82 et p=0,013]. Cette association était confirmée dans l'analyse en sous-groupe excepté pour les patients GOLD IV et les patients présentant une EA de type 1. L'ATB était adaptée aux recommandations dans 47% des cas et adaptée aux germes dans 13% des cas. Aucune différence d'effets indésirables n'était retrouvée entre les 2 groupes.

Conclusion : En cas d'admission en soins intensifs pour une EABPCO, l'ATB est associée à une probabilité plus faible d'être sevré de la VM. L'ATB systématique recommandée expose aux risques d'émergence de BMR et d'effets indésirables. De futurs essais randomisés contrôlés sont nécessaires pour intégrer les pratiques (VNI) et préoccupations contemporaines (BMR) dans les recommandations.

Composition du Jury :

Président : Pr **Éric KIPNIS**

Assesseurs : Dr **Hugues GEORGES**, Dr **Alexandre ELBAZ**

Directeur de thèse : Dr **Mehdi EDDERKAOUI**