

# Corticothérapie systémique et antibiothérapie lors des exacerbations aiguës d'une bronchopneumopathie chronique obstructive nécessitant une assistance ventilatoire

## Systemic corticosteroid and antibiotic therapy during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilatory support

I. Ouanes · Z. Hammouda · S. Ben Abdallah · F. Dachraoui · L. Ouanes-Besbes · F. Abroug

Reçu le 17 août 2013 ; accepté le 30 septembre 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'histoire naturelle de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est marquée par les exacerbations aiguës (EABPCO) qui peuvent engager le pronostic vital et contribuent au fléchissement progressif de la fonction respiratoire et à la détérioration de la qualité de vie. La prise en charge des EABPCO sévères admises en réanimation repose sur l'assistance ventilatoire (principalement par ventilation non invasive), le traitement pharmacologique de l'obstruction bronchique et du facteur déclenchant. La corticothérapie systémique et l'antibiothérapie sont fréquemment prescrites dans cette situation, sur la base d'études réalisées principalement en dehors des services de réanimation. L'extrapolation de ces pratiques aux patients de réanimation pose des problèmes spécifiques (pression de sélection microbienne pour les antibiotiques ainsi que neuromyopathie et sepsis pour les corticoïdes). Dans cette mise au point, nous pesons le pour et le contre de ces prescriptions systématiques. Les résultats des rares études évaluant l'administration des corticoïdes spécifiquement chez les patients nécessitant l'assistance ventilatoire sont contradictoires en ce qui concerne les objectifs intermédiaires (durée de ventilation, de séjour...), sans démonstration d'un quelconque avantage sur des critères d'évaluation robustes comme la mortalité. Ces études s'accordent en revanche sur l'existence d'un risque élevé d'effets indésirables potentiellement graves. Quant à l'antibiothérapie, une seule étude en fournit le

rationnel. Cette étude suggère que l'efficacité de l'antibiothérapie systématique provient de la prévention de la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. La plupart des patients ont, en effet, été intubés (d'emblée ou rapidement après l'inclusion) rendant hasardeuse l'extrapolation aux pratiques actuelles où la majorité des patients est ventilée de façon non invasive. Une antibiothérapie guidée (par les biomarqueurs comme la protéine C réactive et la procalcitonine) devrait supplanter la pratique de l'antibiothérapie systématique.

**Mots clés** BPCO · Exacerbation · Corticoïde · Antibiotique · Ventilation · Réanimation

**Abstract** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by acute exacerbations (AECOPD) which can be life-threatening and contribute to the progressive decline of lung function and deterioration of quality of life. Management of severe AECOPD requiring intensive care unit (ICU) admission is usually based on ventilatory support (mainly by non-invasive ventilation), pharmacologic treatment of bronchial obstruction, and treatment of triggering agents. Systemic corticosteroids and antibiotics are frequently prescribed, based on trials that usually excluded patients requiring ventilatory support. Extrapolation of these trial results to patients requiring ventilator support is not straightforward given the burden of antibiotic resistance in the ICU and the specific adverse effects of corticosteroids in ICU patients including neuromyopathy and sepsis. Few studies have recently evaluated systemic corticosteroids in AECOPD patients requiring ventilatory support: they reached contradictory results regarding intermediate outcomes (ventilation duration, length of stay, and so on) or hard endpoints like ICU mortality. These studies have however consistently highlighted the high risk of developing potentially severe corticosteroids' side effects. Only one study evaluated systematic antibiotic administration

---

I. Ouanes · Z. Hammouda · S. Ben Abdallah · F. Dachraoui ·  
L. Ouanes-Besbes · F. Abroug (✉)  
Service de réanimation polyvalente, CHU F.-Bourguiba,  
Monastir, Tunisie  
e-mail : f.abroug@ms.tn

Laboratoire de recherche LR12SP15  
« Recherche cardiopulmonaire en médecine intensive  
et toxicologie », Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique, Tunisie

in AECOPD patients requiring ventilatory support. This study suggested that beneficial effects of antibiotics stem from an effect of selective digestive decontamination preventing ventilatory-associated pneumonia. The majority of patients included in that study had invasive mechanical ventilation either at admission or in the 6 h following mechanical ventilation, rendering hazardous any extrapolation to current ventilatory management of such patients who are usually ventilated non-invasively.

**Keywords** COPD · Exacerbation · Corticosteroid · Antibiotic · Ventilation · Intensive care unit

## Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème majeur de santé dans le monde [1,2] où elle représente déjà la troisième cause de décès [3]. Son histoire naturelle est marquée par la survenue récurrente d'exacerbations aiguës (EABPCO, une à deux par an en moyenne) qui contribuent au fléchissement progressif de la fonction respiratoire et à la détérioration de la qualité de vie [4–10]. Ces exacerbations constituent une source importante de dépenses liées aux soins [11]. La réanimation occupe une place importante dans la prise en charge des EABPCO sévères [10]. L'antibiothérapie et la corticothérapie systémique sont fréquemment prescrites lors de la prise en charge des EABPCO, mais leurs bénéfices, risques et indications suscitent encore débat notamment chez les patients en EABPCO sévère nécessitant l'assistance ventilatoire en réanimation. Cela est en rapport avec le risque spécifique des corticoïdes chez le malade de réanimation (neuromyopathie, sepsis, delirium), et de la pression de sélection exercée par l'antibiothérapie dans un milieu où le risque d'émergence de résistance est déjà élevé.

Dans cette revue systématique, nous avons consulté les bases PubMed et Embase et avons examiné, pour évaluer leur pertinence aux sujets examinés, tous les articles publiés en langues anglaises ou françaises. Les termes Mesh utilisés sont : BPCO, COPD, bronchite chronique, exacerbation, réanimation, pneumologie, corticothérapie systémique, antibiotiques. Nous avons également consulté toutes les méta-analyses récentes sur les deux sujets.

## Corticothérapie et exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive

### Bases physiopathologiques

La prescription corticoïde dans l'EABPCO découle de deux paradigmes : la BPCO est une maladie inflammatoire pulmo-

naire et systémique, et l'exacerbation n'est autre que l'exagération du processus inflammatoire [12–15]. Dans la BPCO à l'état stable, le stress oxydatif et l'excès de protéinases entretiennent l'inflammation pulmonaire. Les cellules inflammatoires (lymphocytes CD8+, neutrophiles, éosinophiles et macrophages) sécrètent des médiateurs inflammatoires et des enzymes qui interfèrent avec la structure cellulaire des voies respiratoires et entraînent l'inflammation chronique systémique [16,17]. Hogg et al. ont clairement établi une relation directe entre l'importance du processus inflammatoire des voies aériennes et les conséquences fonctionnelles de la BPCO mesurées par le VEMS [18]. Ils ont aussi montré une relation évidente entre l'importance de l'inflammation des voies aériennes et la sévérité de la BPCO évaluée par les stades GOLD. Lors de l'exacerbation, ces phénomènes inflammatoires locaux et systémiques sont amplifiés [12,15]. Ainsi se trouve justifié l'usage des anti-inflammatoires locaux et systémiques dans la BPCO. Dans le traitement de fond, les corticostéroïdes inhalés retardent le déclin de la fonction respiratoire et réduisent la fréquence des exacerbations [19–21]. La corticothérapie systémique est fortement recommandée lors des exacerbations même si le débat reste d'actualité en ce qui concerne les patients admis en réanimation et nécessitant la ventilation artificielle. Les infections, la parésie musculaire, l'hyperglycémie, les accès hypertensifs, le delirium et l'hémorragie digestive constituent les principaux effets secondaires redoutés chez les patients de réanimation en particulier [22–26]. Ces effets indésirables recèlent une propre morbi-mortalité en réanimation [27–29]. Pour le cas particulier des accidents hyperglycémiques, ils sont associés à un mauvais pronostic avec une augmentation de la mortalité en réanimation [27,30]. Dans la population BPCO plus spécifiquement, les épisodes hyperglycémiques ont été associés à un échec plus important de la ventilation non invasive (VNI), et représentent un facteur indépendant de surmortalité [26,31]. Par ailleurs, l'exacerbation était traditionnellement attribuée, par défaut, à l'accentuation des phénomènes inflammatoires caractéristiques de la BPCO. Les progrès accumulés en matière de diagnostic du mécanisme de l'exacerbation ont permis d'attribuer une bonne proportion des exacerbations à des causes requérant un traitement plus spécifique (dysfonction ventriculaire gauche associée, embolie pulmonaire, infections bactériennes ou virales), et rendant inopportun le recours systématique aux corticoïdes systémiques [32,33].

Les recommandations des sociétés savantes sont plutôt contradictoires quant à la prescription de corticoïdes systémiques lors de l'EABPCO. Recommandations plutôt favorables à leur usage au sein des sociétés nord-américaine (American Thoracic Society) et européenne (European Respiratory Society) [34], et plus réservées en ce qui concerne la Société de pneumologie de langue française. Cette dernière mentionne que les corticoïdes systémiques ne doivent pas être prescrits systématiquement mais uniquement en cas

de réversibilité documentée de l'obstruction bronchique (grade C) [35].

La dose quotidienne, la voie d'administration, la durée de la corticothérapie systémique constituent en outre des questions non tranchées. Aucune supériorité n'a été prouvée aux doses élevées de corticoïdes ( $\geq 80$  mg) [23], à la voie parentérale par rapport à la voie orale [36], à une durée prolongée ( $> 7$  jours) par rapport à une durée plus courte [22]. Une étude récente a même montré une non-infériorité à cinq jours de traitement corticoïde par rapport aux 14 jours dont l'usage est très répandu [37,38].

Ces recommandations s'appuient sur des études et des méta-analyses montrant à la fois une réduction significative de l'échec du traitement et des rechutes, une amélioration de la dyspnée et de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde), et une amélioration de l'oxygénation [22–25,39]. Cependant, les corticoïdes systémiques n'ont pas été associés à une réduction de la mortalité. Il est important de

souligner également que ces recommandations reposent sur des études réalisées quasi exclusivement chez des populations « pneumologiques » suivies en ambulatoire ou admises en dehors de la réanimation. Les patients en insuffisance respiratoire requérant l'assistance ventilatoire ont été exclus la plupart du temps. La question qui se pose dès lors est la justification de l'extrapolation de résultats obtenus dans ce type de population à un groupe de patients « de réanimation » qui ont été sciemment exclus de ces études. Et ce, d'autant que la corticothérapie systémique comporte chez cette population un risque plus élevé que dans la population générale.

Le Tableau 1 décrit les études ayant évalué la corticothérapie systémique dans l'exacerbation de BPCO, en dehors des services de réanimation. Ce qui caractérise ces études (hétérogènes en termes de populations incluses), c'est encore l'hétérogénéité des pratiques aussi bien en ce qui concerne le type corticoïde administré, sa posologie, la voie d'administration et la durée du traitement.

<b>Tableau 1</b> Principales études évaluant la corticothérapie lors des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive					
Étude/année	Type de patients	Corticoïde (DCI)	Voie	Dose	Durée
Chen, 2008	Patients hospitalisés (pneumologie)	(1) Prednisone (2) Prednisone	Orale	(1) 30 mg/j (2) 30 mg/j puis 15 mg/j	×7 j ×10 j ×4 j (21 jours total)
Aaron, 2003	Ambulatoire	Prednisone	Orale	40 mg/j	×10 j (10 j total)
Maltais, 2002	Urgences et patients hospitalisés en pneumologie	Prednisone	Orale	30 mg/12 h puis 40 mg/j	×3 j ×7 j (10 j total)
Davies, 1999	Patients hospitalisés (et sans acidose) et les patients en ambulatoire	Prednisone	Orale	30 mg/j	×14 j (14 j total)
Niewoehner, 1999	Patients hospitalisés	(1) Méthylprednisolone Prednisone  (2) Méthylprednisolone Prednisone	Intraveineuse puis orale	(1) 125 mg/6 h 60 mg/j puis diminution progressive (2) 125 mg/6 h 60 mg/j puis diminution progressive	72 h 54 j (57 j total)  72 h 15 j (12 j total)
Thompson, 1996	Ambulatoire	Prednisone	Orale	60 mg 40 mg/j 20 mg/j	×3 j ×3 j ×3 j (9 j total)
Bullard, 1996	Urgences	Hydrocortisone Prednisone	Intraveineuse puis orale	100 mg/4 h 40 mg/j	4 j (ou jusqu'à sortie) 4 j (total 8 j)
Emerman, 1989	Urgences	Méthylprednisolone	Intraveineuse	100 mg	Dose unique
Albert, 1980	Patients hospitalisés	Méthylprednisolone	Intraveineuse	0,5 mg/kg/6 h	×72 h

## Preuve scientifique chez les patients admis en réanimation

Les études évaluant les corticoïdes chez les patients en EABPCO sévère nécessitant le support ventilatoire en réanimation sont peu nombreuses et absentes jusqu'en 2011. Deux essais randomisés contrôlés et une étude observationnelle de type cas-témoin ont été récemment publiés [26,40,41]. Outre son dessein rétrospectif, l'étude de Bahloul et al. [41] se démarque des deux autres par la fréquence du recours à la ventilation conventionnelle invasive (79 %) et la mortalité enregistrée chez ce type de patient (62 %) qui rendent difficile l'extrapolation des résultats rapportés dans cette étude.

Le Tableau 2 donne un aperçu sur les études qui ont concerné les patients de réanimation. Alia et al. [26] ont publié la première étude s'adressant spécifiquement aux patients de réanimation. Il s'agit d'une étude multicentrique espagnole prospective, randomisée, et en double insu, qui n'a réussi à inclure que 83 parmi les 198 planifiés lors du calcul de la taille d'échantillon. Cette étude a été clôturée prématurément, quatre ans après son démarrage, en raison de la lenteur de l'inclusion. La principale raison de non-inclusion des patients évalués pour inclusion est le fait qu'ils soient déjà sous corticoïdes systémiques lors de leur arrivée en réanimation : 76 % dans l'étude d'Alia et al. Cette étude tout comme celle de Abroug et al. [40] (31 % de non-inclusion en raison d'un traitement corticoïde en cours) illustre les difficultés actuelles à mener ce type d'étude chez les patients de réanimation. La plupart des patients étaient déjà sous corticoïdes systémiques à leur arrivée. L'étude d'Alia et al. était positive en montrant que le traitement corticoïde permettait de réduire d'une journée (mais significativement) la durée d'assistance ventilatoire, faisant passer celle-ci de quatre à trois jours ( $p = 0,04$ ). Cet effet était surtout présent chez les patients ayant été ventilés de façon non invasive (44 % dans cette étude) chez qui la médiane de ventilation passait de quatre à deux jours ( $p = 0,008$ ). Le résultat le plus important de cette étude est que la corticothérapie n'a été associée à aucun échec de la VNI, alors que dans le groupe non traité par corticoïdes, l'échec de la VNI a été observé dans 37 % des cas ( $p = 0,04$ ). Le traitement corticoïde était associé à une augmentation par deux de la fréquence des épisodes hyperglycémiques nécessitant l'introduction ou le renforcement du traitement par insuline.

L'étude menée par notre groupe [40] était prospective randomisée mais ouverte, et a inclus 217 patients (sur les 300 prévus), dont 76 % étaient ventilés de façon non invasive. Le traitement corticoïde n'était pas supérieur aussi bien pour le critère d'évaluation principal (mortalité : 15,3 et 14 % dans les groupes traité et témoin respectivement,  $p = 0,81$ ) que pour les critères d'évaluation secondaires : échec de la VNI (15,7 et 12,7 %,  $p = 0,59$ ), durée de ventilation ( $8,5 \pm 7$  vs  $8,2 \pm 6$ , NS) ou durée d'hospitalisation.

La corticothérapie était associée à une augmentation par 1,5 du risque hyperglycémique.

La Figure 1 rapporte la représentation méta-analytique (diagramme de Forest) du succès du traitement corticoïde systémique dans les essais cliniques prospectifs disponibles aujourd'hui. Il s'agit d'une évaluation de sous-groupe et globale : sous-groupe des études réalisées en réanimation en haut, puis le sous-groupe des études réalisées en dehors de la réanimation. Pour les études réalisées en réanimation, le succès est défini différemment pour les patients ventilés conventionnellement (survie), ou en VNI (pas d'échec de la VNI). Il ressort de cette analyse qu'il n'existe pas de supériorité de la corticothérapie systémique pour les patients de réanimation, une conclusion contrastant avec le résultat obtenu chez les patients non admis en réanimation.

En somme, les résultats des rares études disponibles évaluant l'administration des corticoïdes chez les patients en EABPCO et nécessitant une assistance ventilatoire sont contradictoires concernant les objectifs intermédiaires (durée de ventilation mécanique, de séjour...). Aucune étude n'a réussi à ce jour à démontrer un quelconque avantage sur des critères robustes comme la mortalité. Ces études s'accordent en revanche sur l'existence d'un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables potentiellement graves avec les corticoïdes dans cette population. À la lumière de ces données, il ne nous semble pas raisonnable de prescrire systématiquement une corticothérapie systémique à tous les patients admis en réanimation pour EABPCO. La balance bénéfice/risque n'est pas clairement favorable à une telle attitude. Il n'en demeure pas moins qu'il existe probablement une sous-population qui pourrait bénéficier de la corticothérapie systémique (probablement ceux que l'on qualifie communément « d'asthmatiformes »). Les indicateurs cliniques (comme l'intensité du bronchospasme révélé par les râles sibilants ou la réversibilité de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs) sont unanimement considérés comme peu spécifiques. Quelques études récentes semblent accorder de l'intérêt à l'éosinophilie sanguine ou dans les crachats comme indicateurs potentiels d'une réponse positive à la corticothérapie systémique [42,43]. Des études plus larges sont nécessaires pour répondre définitivement à la question de la corticothérapie dans l'EABPCO nécessitant l'assistance ventilatoire.

## Place de l'antibiothérapie lors des exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive

### Rôle de l'infection bactérienne dans les exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive

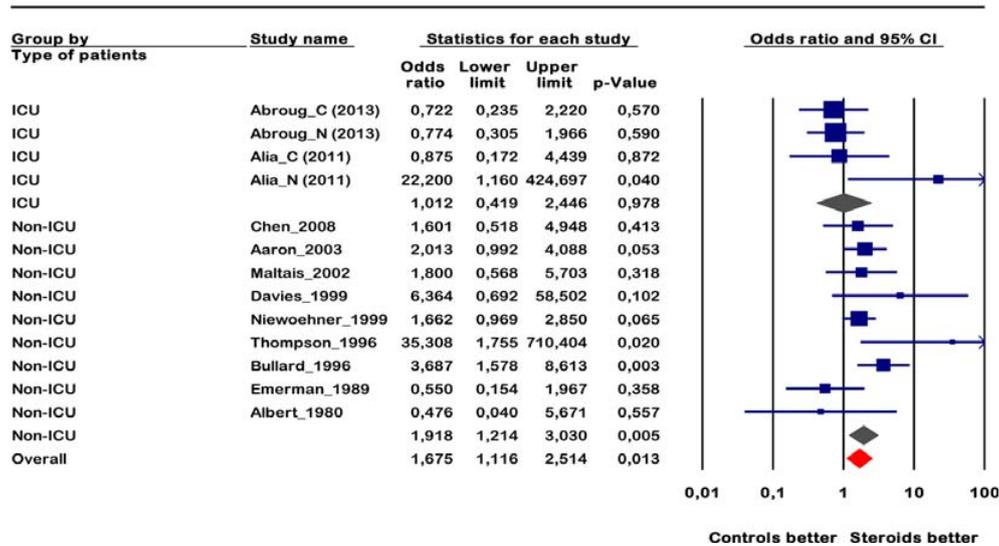
L'infection bactérienne joue un rôle fondamental dans l'exacerbation des BPCO. Ce phénomène est complexe et variable

**Tableau 2** Résumé des études publiées sur les corticoïdes dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive en réanimation

Auteur/ année	Popula- tion	Dessin	Critère de juge- ment principal	N con- trôle/ N corti- coïdes	Molécule/ dose/ durée	Morta- lité en réa (%)	Durée séjour en réa (med)	Effets secondaires n/N (%)			Succès de la VNI (%)	Morta- lité en réa dans le sous- groupe VNI (%)	Durée de VNI (med)	
								Hémor- ragie digestive	Hyper- glycémie	HTA Delirium				
Abroug et al. [40], 2013, Tunisie	Réa+VM	Prospective RCT	Mortalité en réa	106/111	Predni- sone/1 mg/ kg/j ×10 j	14/15,3	10,9/ 11	NR	NR	NR	NR	87,3/84,3	11/10,5	8,2/8,5
Bahloul et al. [41], 2013, Tunisie	Réa+VM	Rétro- spective Cas- témoin	- Durée VM - Durée séjour en réa - Morta- lité	17/17	Non standardisé	10/17 (58)/11/ 17 (64)	12/7,2 14/5,6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Alia et al. [26], 2011, Espagne	Réa+VM	Prospective RCT	- Durée VM - Durée de séjo- ur en réa - Intuba- tion secon- daire	40/43	Méthyl- predniso- lone /2 mg/ kg/j ×3 j, 1 mg/kg/j ×3 j, puis 0,5 mg/kg/j jusqu'au 10 <sup>e</sup> jour	4/40 (10)/5/43 (12)	7/6 7/5	2/40 (5)/ 2/43 (5)	10/40 (25)/ 20/43 (46)	4/40 (10)/ 2/43 (5)	3/40 (7)/ 1/43 (2)	63/100	5/0	4/2

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; med : médiane ; j : jour, NR : non rapporté ; réa : réanimation.

## Succès du traitement



**Fig. 1** Effets de la corticothérapie systémique en comparaison au traitement conventionnel. Diagramme de Forest classant les études (et les analysant) d’abord en sous-groupes (études de réanimation vs études en dehors de la réanimation), et globalement ensuite, respectivement. En face de chaque étude, ses statistiques (*random-effect model*) puis la synthèse (diamant gris) pour le sous-groupe des études de réanimation (ICU) et celles conduites en dehors de la réanimation (non-ICU). Le diamant rouge (tout en bas de la figure) résume la synthèse globale de l’ensemble des études. ICU : réanimation ; non-ICU : autres services ou ambulatoire ; C : patients en ventilation conventionnelle ; N : patients en ventilation non invasive

en fonction de plusieurs facteurs liés aux patients et aux différences génomiques des micro-organismes [44]. De plus, l’altération des mécanismes immunitaires chez les patients porteurs de BPCO permet aux bactéries de proliférer et persister dans les voies aériennes [45]. Ce mécanisme est amplifié lors de l’exacerbation. Les études bactériologiques ont montré une plus forte prévalence de bactéries dans les bronches chez les patients lors de l’exacerbation en comparaison à ceux ayant une BPCO stable et à des sujets sains [45–47]. Des bactéries sont présentes dans les prélèvements pulmonaires chez 4 % des adultes sains, 29 % des BPCO adultes à l’état stable, et chez 54 % des BPCO adultes en exacerbation [48]. Distinguer ainsi entre une simple colonisation et une infection active en présence de germes pathogènes lors de l’exacerbation devient un véritable défi pour le clinicien. Les études récentes avec des moyens diagnostiques modernes (fibroscopie, brosse et biopsie muqueuse bronchique) et une méthodologie appropriée estiment à 50 % les EABPCO secondaires aux infections bactériennes [45].

Chez les malades non ventilés mécaniquement, la fréquence d’isolement de germes dans les crachats varie de 40 à 60 % des exacerbations. Trois espèces bactériennes sont fréquemment isolées : *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Streptococcus pneumoniae* [45,49,50]. Lors de l’exacerbation, *H. influenzae* occupe la première place (20–30 % des exacerbations) devant *M. catarrhalis* et le pneumocoque (10–15 % des exacerbations) [45]. Les

germes atypiques sont signalés dans 5 à 10 % des exacerbations chez les patients non ventilés [51,52]. Il s’agit le plus souvent de *Chlamydia pneumoniae* [20]. La colonisation chronique des voies aériennes par *C. pneumoniae* qui est un phénomène fréquent (38 %) est associée à un syndrome obstructif plus sévère [53].

Chez les malades ventilés mécaniquement, les prélèvements protégés au niveau des voies aériennes distales par brosse télescopique ou par lavage bronchoalvéolaire avec culture quantitative permettent une approche plus précise du rôle de l’infection bactérienne dans les exacerbations des BPCO. L’étude de Fagon et al. [54] a montré qu’un patient sur deux environ est porteur d’un germe à une concentration supérieure ou égale à 10<sup>3</sup> CFU/ml. Quand plusieurs méthodes diagnostiques sont utilisées (brosse protégée, aspiration trachéale, lavage bronchoalvéolaire et sérologies), un micro-organisme est mis en évidence dans 70 % des cas [55,56]. À côté des germes habituellement isolés chez les malades non ventilés, on trouve chez les malades ventilés des entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* en plus grande fréquence [45,55].

Cependant, le manque de moyens de diagnostic étiologique suffisamment spécifiques et sensibles [57–64] et l’insuffisance des connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques de l’exacerbation [65,66] rendent difficile la détermination de la part exacte de l’infection bactérienne parmi les autres causes d’exacerbation. Alors que

par le passé le démarrage de l'antibiothérapie et sa durée étaient guidés par des indicateurs purement cliniques (notamment fièvre et purulence des expectorations), plusieurs auteurs ont récemment proposé de se baser sur des indicateurs plus sensibles comme les biomarqueurs dits de l'infection (procalcitonine principalement et protéine C réactive [CRP] accessoirement), ainsi que sur le profil inflammatoire (les cytokines, interleukine-8 et le *tumor necrosis factor* - $\alpha$ ) pour faire la distinction entre exacerbation de BPCO liée à une infection bactérienne et celles qui ne le sont pas [64,67–69]. Les différents facteurs d'exacerbation ont beaucoup de symptômes communs et interagissent souvent au cours du même épisode [45,70–72]. C'est surtout en réanimation que ce problème se pose, et c'est là où on se trouve souvent devant l'incertitude quant au facteur déclenchant devant une décompensation grave, pouvant être fréquemment d'origine virale. C'est dans ce cadre que l'antibiothérapie systématique est largement utilisée [73]. Cette pratique n'est pas sans risques dans ce milieu où l'antibiothérapie non justifiée est largement incriminée dans la recrudescence des infections nosocomiales par la sélection de bactéries multi-résistantes [74–77].

### Synthèse des recommandations actuelles des sociétés savantes

L'antibiothérapie est une pratique courante dans le traitement des EABPCO. Cette pratique s'appuie sur plusieurs recommandations de sociétés savantes [34,78,79]. Les experts s'accordent sur l'intérêt de prescrire un traitement antibiotique dans les exacerbations supposées d'origine bactériennes, d'autant plus que l'exacerbation est sévère et la fonction respiratoire altérée. Cependant, les critères indiquant l'antibiothérapie peuvent varier d'une recommandation à l'autre, tout comme les molécules préférentiellement utilisées et les durées de traitement. Ces recommandations proposent de rationaliser l'indication et le choix des antibiotiques afin d'optimiser la prise en charge médicale des patients, de diminuer les surcoûts induits par les prescriptions inutiles et de contrôler les souches bactériennes résistantes. Les recommandations GOLD 2013 [79] sont ambiguës quant à l'initiation des antibiotiques : ainsi ceux-ci sont recommandés à la fois chez les patients présentant les trois critères cardinaux de l'exacerbation de BPCO (augmentation de la dyspnée, du volume des expectorations et de la purulence des expectorations), mais également chez ceux qui n'en présentent que deux à condition que la purulence des expectorations en soit. Seul le niveau de grade change : B et C, respectivement. Il est aussi recommandé d'administrer les antibiotiques chez les patients sévères dont l'exacerbation nécessite une assistance ventilatoire invasive ou non invasive (niveau de preuve B) [80]. La durée recommandée du traitement antibiotique est de cinq à dix jours (niveau de preuve D).

### Schémas actuels de l'antibiothérapie et comparaison des molécules

Plusieurs molécules ont été utilisées dans les études évaluant l'antibiothérapie systématique lors des EABPCO, en se basant sur l'épidémiologie bactérienne de ces exacerbations. L'amoxicilline, l'association amoxicilline-acide clavulanique et les fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine) constituent les molécules les plus fréquemment testées dans les études récentes [80–82]. Les études plus anciennes ont plutôt utilisé la pénicilline G, les cyclines, le chloramphénicol, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole [46,83–86]. Dans ce sens, une étude conduite par notre groupe [87] a comparé les anciens et les nouveaux antibiotiques dans une population de patients nécessitant l'assistance ventilatoire. Dans cette étude prospective randomisée, en double insu, 85 patients ont reçu l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (160/800 mg deux fois par jour pendant dix jours), et 85 autres ont reçu la ciprofloxacine (750 mg deux fois par jour pendant dix jours). La VNI était appliquée chez 44,7 % des patients dans chacun des deux groupes. Le critère de jugement principal composite (mortalité à l'hôpital et/ou prescription d'une antibiothérapie additionnelle) était survenu dans des proportions similaires dans les deux groupes (16,4 vs 15,3 % dans le groupe triméthoprime-sulfaméthoxazole et dans le groupe ciprofloxacine respectivement ;  $p = 0,83$ ). La durée totale de ventilation et celle d'hospitalisation étaient similaires. L'étude a conclu à la non-infériorité de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole comparée à la ciprofloxacine.

### Études évaluant une antibiothérapie versus placebo lors de l'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive sévère

En dehors de la réanimation, les études sont très hétérogènes en matière de critères d'inclusion, de critères d'évaluation, des antibiotiques utilisés et de la méthodologie adoptée [88]. Leurs résultats sont souvent discordants (Tableau 3). Parmi ces essais, seule une étude ancienne réalisée par Elmes et al. [89] identifie des sous-groupes de patients selon la sévérité de l'exacerbation. Cependant, la nécessité d'une assistance ventilatoire n'a pas été considérée comme critère de sévérité. Cette étude montre qu'en comparaison au traitement par ampicilline, le traitement placebo expose à une fréquence plus élevée des rechutes à l'hôpital en cas d'exacerbation sévère [89].

Quatre études ont évalué la mortalité à l'hôpital comme critère de jugement principal. Trois d'entre elles ont rapporté un effet bénéfique de l'antibiothérapie sur la réduction de la mortalité hospitalière [46,80,83]. Le Tableau 3 résume les caractéristiques des essais randomisés qui ont évalué l'antibiothérapie empirique chez des patients en EABPCO

<b>Tableau 3</b> Essais randomisés en double insu contrôlés versus placebo réalisés chez des patients avec exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive hospitalisés					
Étude	Nombre de patients et/ou d'exacerbations	Population	Antibiotiques prescrits	Critère principal d'évaluation	Conclusion
Elmes et al. 1965 [89]	56	Patients hospitalisés	Ampicilline	Mortalité	Négative
Petersen et al. 1967 [85]	43	Patients hospitalisés	Chloramph	Évolution clinique	Négative
Pines et al. 1968 [46]	30	Patients hospitalisés	Péni, strepto	Mortalité	Positive
Pines et al. 1972 [83]	259	Patients hospitalisés	TC, chloramph	Mortalité	Positive
Nicotra et al. 1982 [90]	40	Patients hospitalisés	Tétracycline	Spirométrie	Négative
Manresa et al. 1987 [91]	19	Patients hospitalisés	Céflacor	Évolution clinique	Négative
Hansen et al. 1990 [92]	40	Patients hospitalisés	Amoxicilline	Spirométrie, bactério	NR
Daniels et al. 2010 [93]	265	Patients hospitalisés	Doxycycline	Évolution clinique	Négative
Nouira et al. 2001 [80]	93	<i>Patients de réanimation</i>	Ofloxacine	Mortalité	<i>Positive</i>

Péni = pénicilline ; Strepto = streptomycine ; TC = tétracycline ; Chloramph = chloramphénicol ; bactério = étude bactériologique des expectorations ; A = antibiotique ; p = placebo ; NR = non rapporté.

nécessitant l'hospitalisation. Dans une méta-analyse récente [94], 16 essais randomisés en double insu comparant un antibiotique versus placebo chez des patients en EABPCO ont été inclus. Parmi ces essais, un seul a été réalisé chez des patients ventilés [80], neuf études ont été réalisées chez des patients traités en ambulatoire, et six chez des patients hospitalisés. En analyse globale, le traitement antibiotique réduisait les échecs de traitement, alors qu'il n'y avait aucun effet lorsque l'analyse ne concernait que les patients traités sur une base ambulatoire. Chez les patients hospitalisés, l'antibiothérapie n'avait pas d'effet sur des critères comme la mortalité ou la durée de séjour.

L'unique essai versus placebo réalisé en réanimation l'a été par notre groupe [80]. Quatre-vingt-treize patients en exacerbation sévère de BPCO nécessitant l'assistance ventilatoire ont été randomisés à recevoir 400 mg/j d'ofloxacine (pendant dix jours) ou un placebo. Tous les patients avaient une assistance ventilatoire, après intubation trachéale (32 %) ou en VNI (68 %). Le résultat le plus important de cette étude était une réduction substantielle de la mortalité en réanimation (cinq fois moindre dans le groupe traité, 4 vs 17 %,  $p = 0,05$ ), et du critère composite mortalité/pneumopathie acquise sous ventilation, avec une réduction du risque absolu de 46 % (11 vs 57 %,  $p < 0,0001$ ). Le recours à une antibiothérapie additionnelle a été fait chez 6 et 35 % ( $p < 0,01$ ) des patients traités par ofloxacine et dans le groupe témoin, respectivement. Cette antibiothérapie a été motivée par le traitement d'une pneumopathie survenue sous ventilation artificielle conventionnelle. Tout se passait en fait comme si l'antibiothérapie systématiquement administrée pour traiter l'infection en cause de l'exacerbation agissait plutôt par un effet de décontamination digestive sélective pour prévenir la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Il faut dire que malgré un taux de VNI initial dans les normes

(68 %), il y avait un taux d'échec précoce de la VNI (la plupart du temps dans les six premières heures) qui était anormalement élevé dans les deux groupes : 80 %. Tout se passait donc comme si la ventilation invasive était la règle (84 % des patients auront été intubés d'emblée ou secondairement). L'effet des antibiotiques pourrait être moins évident donc, si on avait moins recours à la ventilation conventionnelle invasive.

Une antibiothérapie systématique chez tout patient en EABPCO n'est probablement pas indiquée aujourd'hui que la VNI est devenue la règle. Une étude prospective testant la stratégie de prescription antibiotique guidée par les biomarqueurs (dont la CRP et la procalcitonine) et les moyens diagnostiques des décompensations de BPCO d'autres étiologies que l'infection bactérienne (dont l'échocardiographie et les peptides natriurétiques) pourrait aider à rationaliser la prescription antibiotique dans l'exacerbation de BPCO nécessitant l'assistance ventilatoire.

**Conflit d'intérêt :** I. Ouanes, Z. Hammouda, S. Ben Abdallah, F. Dachraoui, L. Ouanes-Besbes et F. Abroug ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Références

- Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A (2003) Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 123:1684–92
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al (2006) Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 27:397–412
- Murray CJ, Lopez AD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498–1504

4. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA (2002) Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 57:847-52
5. Donaldson GC, Wedzicha JA (2006) COPD exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax* 61:164-8
6. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, et al (2005) Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:446-52
7. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al (2004) Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year follow-up study. *Thorax* 59:387-95
8. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1418-22
9. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW (2001) Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:122-8
10. Fuhrman C, Delmas MC (2010) Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir* 27:160-8
11. Wouters EF (2003) Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 97(Suppl C):S3-S14
12. Wedzicha JA, Seemungal TA (2007) COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 370:786-96
13. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al (2007) Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease — 2007 update. *Can Respir J: Journal of the Canadian Thoracic Society* 14(Suppl B):5B-32B
14. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al (2007) Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 29:527-34
15. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al (2005) Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 25:640-6
16. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA (2003) Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 22:672-88
17. Rahman I (2005) Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 43:167-88
18. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al (2004) The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 350:2645-53
19. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW (2004) Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 23:698-702
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al (2007) Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356:775-89
21. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al (2003) Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:449-56
22. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, et al (2009) Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001288
23. Cheng T, Gong Y, Guo Y, et al (2013) Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J* 7:305-18
24. Davies L, Angus RM, Calverley PM (1999) Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 354:456-60
25. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al (1999) Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 340:1941-7
26. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al (2011) Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 171:1939-46
27. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40:3180-8
28. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, et al (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178:261-8
29. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-62
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-67
31. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, et al (2009) Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 64:857-62
32. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al (2006) Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 144:390-6
33. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, et al (2006) Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 174:990-6
34. Celli BR, MacNee W (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932-46
35. 2003) Guidelines for the clinical management of COPD. Exacerbations/acute respiratory failure: diagnosis, severity and management. *Rev Mal Respir* 20:S56-S64
36. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, et al (2010) Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 303:2359-67
37. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al (2013) Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 309:2223-31
38. Sin DD, Park HY (2013) Steroids for treatment of COPD exacerbations: less is clearly more. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 309:2272-3
39. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH (2007) Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 101:371-7
40. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Fkih-Hassen M, et al (2013) Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J* 2013 [Epub ahead of print]
41. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, et al (2013) Efficacy of corticosteroid therapy in severe decompensation of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am J Ther* 2013 [Epub ahead of print]
42. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al (2011) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 184:662-71
43. Pauwels RA (2004) Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 1:73-6
44. Fernaays MM, Lesse AJ, Sethi S, et al (2006) Differential genome contents of nontypeable *Haemophilus influenzae* strains

- from adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 74:3366–74
45. Sethi S, Murphy TF (2008) Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359:2355–65
  46. Pines A, Raafat H, Plucinski K, et al (1968) Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 2:735–8
  47. Siddiqi A, Sethi S (2008) Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3:31–44
  48. Rosell A, Monso E, Soler N, et al (2005) Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 165:891–7
  49. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD (1976) *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1:1253–5
  50. Nicotra B, Rivera M, Luman JJ, Wallace RJ, Jr (1986) *Branhamella catarrhalis* as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 146:890–3
  51. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al (1993) *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 6:19–22
  52. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al (1998) *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 114:969–71
  53. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al (2002) *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 57:672–6
  54. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al (1990) Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142:1004–8
  55. Soler N, Torres A, Ewig S, et al (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1498–505
  56. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al (1995) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1316–20
  57. Daniels JM, de Graaff CS, Vlaspolde F, et al (2010) Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 16:583–8
  58. Emerman CL, Cydulka RK (1993) Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 22:680–4
  59. Miravittles M, Marin A, Monso E, et al (2010) Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 11:58
  60. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL (2000) Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 117:1638–45
  61. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al (2006) Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174:6–14
  62. Muller B, Tamm M (2006) Biomarkers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: among the blind, the one-eyed is king. *Am J Respir Crit Care Med* 174:848–9
  63. Sherman S, Skoney JA, Ravikrishnan KP (1989) Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic value. *Arch Intern Med* 149:2493–6
  64. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al (2007) Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131:9–19
  65. Burge S, Wedzicha JA (2003) COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 41:46s–53s
  66. Caramori G, Adcock IM, Papi A (2009) Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J* 102:277–82
  67. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, et al (2008) Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177:491–7
  68. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600–7
  69. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al (2007) Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 131:1058–67
  70. Rodriguez-Roisin R (2000) Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 117:398S–401S
  71. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al (2002) Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 57:759–64
  72. Sethi S (2000) Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 117:380S–5S
  73. Potena A, Caramori G, Casolari P, et al (2007) Pathophysiology of viral-induced exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2:477–83
  74. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, et al (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38:670–7
  75. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289:885–8
  76. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2005) First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:283–9
  77. Kallel H, Dammak H, Bahloul M, et al (2010) Risk factors and outcomes of intensive care unit-acquired infections in a Tunisian ICU. *Med Sci Monit: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 16: PH69–PH75
  78. 2003) Guidelines for the clinical management of COPD. Exacerbations/acute respiratory failure: antibiotherapy. *Rev Mal Respir* 20:S65–S8
  79. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF (2003) Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 124:459–67
  80. Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al (2001) Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 358:2020–5
  81. Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al (1992) Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 10:7–11
  82. Llor C, Moragas A, Hernandez S, et al (2012) Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186:716–23
  83. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, et al (1972) Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 66:107–15

84. Pines A, Greenfield JS, Raafat H, Siddiqui G (1972) Chloramphenicol and ampicillin compared in elderly patients with severe purulent exacerbations of bronchitis. *Br J Dis Chest* 66:116–20
85. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, Munkner C (1967) A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 182: 293–305
86. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106:196–204
87. Nouira S, Marghli S, Besbes L, et al (2010) Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim–sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. *Clin Infect Dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51: 143–9
88. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al (2006) Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004403
89. Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al (1965) Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 2: 904–8
90. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ (1982) Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 97:18–21
91. Manresa F, Blavia R, Martin R, et al (1987) Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 2:394–5
92. Hansen M, Evald T, Baslov S, et al (1990) A randomized double-blind trial between amoxycillin and placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 3:89
93. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, et al (2010) Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 181:150–7
94. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al (2012) Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD010257