

# Pneumonie acquise sous ventilation mécanique chez le patient BPCO : épidémiologie, physiopathologie, prévention

## Ventilator-Associated Pneumonia in COPD Patients: Epidemiology, Pathogenesis, Prevention

A. Rouze · S. Nseir

Reçu le 26 décembre 2014 ; accepté le 21 février 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) favorise le développement de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients de réanimation. Les facteurs de risque spécifiques de PAVM dans cette population particulière incluent une ventilation mécanique invasive prolongée, une colonisation bactérienne trachéobronchique accrue et des mécanismes de défense locale et générale de l'hôte altérés.

La ventilation mécanique invasive chez les patients BPCO représente encore une situation fréquente en réanimation, malgré un recours croissant à la ventilation non invasive (VNI) au cours des vingt dernières années. La BPCO est identifiée comme facteur de risque indépendant de PAVM dans plusieurs études épidémiologiques. Par ailleurs, une mortalité, et des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus élevées ont été rapportées chez les patients BPCO développant une PAVM.

La VNI peut être considérée comme la principale stratégie préventive de la survenue de PAVM chez les patients BPCO. Les études futures devront évaluer le retentissement de mesures préventives spécifiques sur le devenir des patients BPCO intubés.

**Mots clés** Bronchopneumopathie chronique obstructive · Pneumonie acquise sous ventilation mécanique · Ventilation mécanique · Colonisation trachéobronchique · Microinhalations · Reflux gastro-œsophagien

**Abstract** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) promotes the development of ventilator-associated pneumo-

nia (VAP) in critically ill patients. Specific risk factors for VAP in this particular population include prolonged invasive mechanical ventilation, increased tracheobronchial bacterial colonization, and altered local and general host defense mechanisms.

Invasive mechanical ventilation of COPD patients is still a frequent situation in intensive care, despite the increasing use of non invasive ventilation (NIV) during the last two decades. COPD is identified as an independent risk factor for VAP in several epidemiological studies. Higher mortality and durations of mechanical ventilation and ICU stay have been reported in COPD patients who develop VAP.

NIV may be considered as the main preventive strategy for VAP occurrence in COPD patients. Future studies should focus on specific preventive measures in this high risk population.

**Keywords** Chronic obstructive pulmonary disease · Ventilator-associated pneumonia · Mechanical ventilation · Lower respiratory tract colonization · Microaspiration · Gastro-oesophageal reflux

### Abréviations

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ;  
HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ;  
OR : odds ratio ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; RR : risk ratio ;  
TAVM : trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique ;  
VM : ventilation mécanique (invasive) ; VNI : ventilation non invasive

### Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique de progression lente, répondant à une

A. Rouze · S. Nseir (✉)  
Centre de réanimation, hôpital Roger Salengro,  
CHRU, boulevard du Pr Leclercq, F-59037 Lille cedex, France  
e-mail : s-nseir@chru-lille.fr

S. Nseir  
EA 2694, Université Lille 2, place de Verdun,  
F-59045 Lille cedex, France

définition spirométrique de trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVVF<0,7, post-bronchodilatateur). Elle résulte classiquement d'une réaction inflammatoire anormale et persistante des voies aériennes distales et du parenchyme pulmonaire, en réponse à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs (généralement la fumée de cigarette) [1].

Les patients BPCO, encore fréquemment soumis à la ventilation mécanique invasive (VM) en réanimation, sont à risque de développer des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), définies comme des infections du parenchyme pulmonaire survenant >48 heures après l'intubation trachéale et l'initiation de la VM.

La relation entre BPCO et PAVM est l'objet de cette mise au point, articulée autour des axes de discussion suivants : épidémiologie et impact sur le pronostic, physiopathologie et, enfin, pistes de prévention.

## Épidémiologie et impact sur le pronostic

### Quelles données épidémiologiques sous-tendent l'existence d'une relation entre BPCO et PAVM ?

Les patients BPCO sont encore ventilés de manière invasive en réanimation, malgré un recours de plus en plus fréquent à la ventilation non invasive (VNI). De nombreux travaux soulignent la relation épidémiologique entre BPCO et PAVM.

#### *Ventilation mécanique invasive des patients BPCO en réanimation : une situation encore fréquente*

D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la santé, plus de 65 millions de personnes souffrent de BPCO modérée à sévère dans le monde. Avec une prévalence croissante, la BPCO atteindra la troisième place des causes de décès dans le monde en 2030 [2]. La prévalence de la BPCO est également en augmentation chez les patients admis en réanimation. Dans une large cohorte autrichienne incluant 194 453 adultes admis consécutivement en réanimation entre 1998 et 2008 [3], la BPCO était présente chez 8,6 % des patients, et parmi eux, 29 % étaient admis du fait d'une insuffisance respiratoire aiguë, et 71 % pour une autre raison. Malgré une légère diminution de la prévalence globale de la BPCO au fil du temps dans cette étude, la proportion d'insuffisance respiratoire aiguë sur BPCO comme cause principale d'admission en réanimation augmentait d'environ deux tiers au cours de la période étudiée. Bien que l'utilisation de la VNI lors des exacerbations aiguës de BPCO ait considérablement réduit le recours à l'intubation, bon nombre de patients nécessitent encore une VM invasive. Selon les résultats des plus grandes études internationales prospectives chez les patients ventilés mécaniquement, 10 % des

patients de réanimation recevaient une VM invasive en raison d'une exacerbation aiguë de BPCO en 1998, et encore 6 % en 2010 [4]. Dans une large cohorte rétrospective américaine, parmi 25 628 patients BPCO bénéficiant d'un support ventilatoire le premier ou le deuxième jour d'hospitalisation pour exacerbation aiguë, un tiers nécessitaient encore le recours à une VM invasive [5].

#### *BPCO, facteur de risque identifié de PAVM*

La PAVM est la plus fréquente des infections associées aux soins chez les patients de réanimation sous VM. Approximativement un patient sur dix ventilés mécaniquement pendant plus de 48 heures, développera une PAVM [6]. Son incidence actuelle varie de 2 à 22 épisodes pour 1000 jours de ventilation. Le taux d'incidence moyen des PAVM est de 2,8 épisodes aux États-Unis [7], 14,5 en Europe [8] et 22 pour 1000 jours de ventilation dans les pays en voie de développement [9], ce qui suggère des améliorations possibles en matière de prévention.

Chez les patients BPCO intubés, l'incidence de la PAVM varie de 6,2 à 56 % [10-14]. Cette population présente un risque accru de PAVM. Torres et al. ont été les premiers à identifier la présence de BPCO comme facteur de risque indépendant de PAVM dans une population de patients de réanimation ventilés mécaniquement [11]. Une grande cohorte prospective internationale, incluant 2897 patients ventilés mécaniquement, l'a confirmé en analyse multivariée (OR [IC95 %]=3,9 [2,2-6,9], p<0,001) [13]. Plus récemment, une étude épidémiologique incluant 433 patients qui ont développé une PAVM, parmi 2812 patients ventilés dans un service de réanimation d'Arabie Saoudite, a également observé cette association entre BPCO et PAVM en analyse multivariée (HR [IC95 %]=1,55 [1,08-2,22], p=0,02) [14].

### Quelles sont les preuves d'une implication réciproque entre PAVM et BPCO sur le pronostic des patients de réanimation ?

De nombreux travaux soulignent l'impact de la relation entre PAVM et BPCO sur le pronostic des patients de réanimation.

#### *Impact de la PAVM sur le pronostic des patients BPCO*

Funk et al. ont récemment identifié la BPCO comme facteur de risque indépendant de mortalité dans la large cohorte de patients de réanimation précédemment citée [3]. Pour expliquer cette mortalité accrue, l'hypothèse d'une relation avec la VM invasive et ses complications peut être avancée. En effet, si la mortalité attribuable à la PAVM est encore débattue, de nombreuses études rapportent une association de la

PAVM à des durées prolongées de VM et de séjour chez les patients de réanimation.

Dans une cohorte de 86 patients BPCO ventilés mécaniquement, la PAVM était un facteur prédictif indépendant de VM > 7 jours (OR [IC95 %]=6 [2-23], p=0,011) et > 15 jours (14 [3-66], p=0,001) [12]. Une récente étude rétrospective indienne incluant 153 patients BPCO intubés a également observé que la PAVM conduisait à une augmentation des durées de VM et de séjour dans cette population. Toutefois, les taux de mortalité étaient similaires entre les patients BPCO ayant développé une PAVM, comparés à ceux n'en ayant pas développé [15].

Notre groupe a mené une étude prospective cas-témoins visant à déterminer l'impact de la PAVM sur le pronostic des patients BPCO [10]. Soixante-dix-sept patients BPCO ayant développé une PAVM ont été appariés avec 77 patients BPCO n'ayant développé ni PAVM, ni trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique (TAVM). Les critères d'appariement comprenaient la durée de VM avant la survenue de la PAVM, l'âge  $\pm$  5 ans, le SAPSII (*simplified acute physiology score II*) à l'admission  $\pm$  5, et la catégorie d'admission en réanimation. La mortalité était significativement plus élevée chez les cas comparés aux témoins (64 vs 28 %, p<0,001). Dans cette étude, la PAVM était la seule variable indépendamment associée à la mortalité en réanimation (OR [IC95 %]=7,7 [3,2-18,6], p<0,001).

### **Impact de la BPCO sur le pronostic des patients développant une PAVM**

La maladie sous-jacente conduisant à l'admission en réanimation pourrait également influencer le pronostic des patients présentant une PAVM. La BPCO a été intégrée dans un score de prédiction pour évaluer la gravité des PAVM et le risque de décès [16]. En effet, plusieurs études ont rapporté que la BPCO était associée à des taux de mortalité plus élevés chez les patients de réanimation qui développaient une PAVM [11,17]. Toutefois, après ajustement sur les facteurs confondants, la BPCO n'était pas associée de façon indépendante à la mortalité, ce qui suggérait que la mortalité accrue observée chez ces patients pourrait être liée à d'autres facteurs comorbides. Néanmoins, la population BPCO était relativement restreinte dans ces études, pas assez puissantes pour détecter des différences significatives en analyse multivariée sur la mortalité en réanimation.

Une étude observationnelle prospective incluant 215 patients ayant présenté une PAVM, a observé une mortalité en réanimation significativement plus faible chez les patients non BPCO (n=150) comparativement aux patients BPCO (n=65) (43,3 vs 60 %, OR [IC95 %]=1,96 [1,80-3,54], p=0,027). L'analyse multivariée a identifié la BPCO comme facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation (OR [IC95 %]=2,58 [1,34-5], p=0,005) [18]. En outre, les

durées de séjour en réanimation et de VM étaient plus longues dans le sous-groupe de patients à un stade avancé de BPCO (stade IV) par rapport aux patients non BPCO.

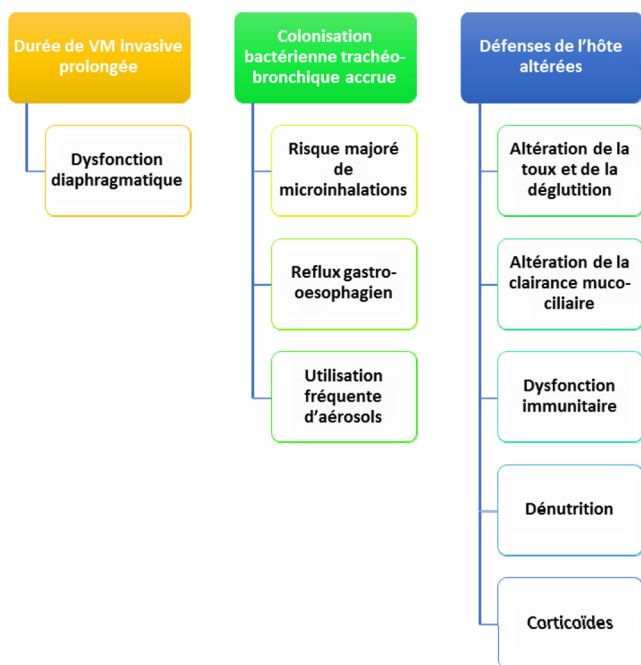
### **Physiopathologie : par quels mécanismes la BPCO favorise-t-elle le développement de PAVM en réanimation ?**

La colonisation bactérienne trachéobronchique joue un rôle central dans le développement des PAVM. La sonde trachéale favorise en effet l'accès des micro-organismes pathogènes au tractus respiratoire inférieur, normalement stérile [19]. Tout d'abord, les sécrétions sous-glottiques contaminées, soit directement à partir de l'oropharynx, soit secondairement via le reflux de l'estomac dans l'oropharynx, peuvent pénétrer les voies aériennes inférieures à travers les fuites au pourtour du ballonnet de la sonde d'intubation [20]. En outre, un biofilm bactérien formé sur la surface interne de la sonde trachéale favorise la colonisation bactérienne trachéobronchique en agissant comme un réservoir de contamination des voies aériennes. De plus, les inhalations d'aérosols de médicaments ou d'air contaminé ont été incriminées dans l'inoculation bactérienne des voies aériennes distales. L'équilibre entre les défenses locales et générales de l'hôte d'une part, et la quantité et la virulence des micro-organismes infectants d'autre part, détermine alors si la colonisation progressera vers la TAVM, puis vers la PAVM [21]. Dans les paragraphes suivants, nous présentons les facteurs favorisant de PAVM, spécifiques aux patients BPCO (Fig. 1).

#### **Ventilation mécanique prolongée**

Les patients BPCO, à risque de VM prolongée, sont de ce fait exposés plus longtemps aux facteurs de risque de PAVM. Cook et al. [22] ont en effet rapporté un risque cumulatif de PAVM croissant au cours du temps, même si le taux de risque journalier diminue après le cinquième jour de VM (3,3 % au jour 5, 2,3 % au jour 10, et 1,3 % au jour 15). De manière générale, la PAVM, qu'elle en soit cause ou conséquence, est associée à une durée de VM prolongée, ce qui a de nouveau été récemment observé dans une large cohorte de patients de réanimation [6]. Funk et al. [3] rapportent notamment, dans un travail rétrospectif multicentrique autrichien sur 11 ans ayant analysé 16 774 patients BPCO admis pour insuffisance respiratoire aiguë ou une autre raison, une association entre la présence de BPCO et des durées de VM et de sevrage prolongées, en analyse univariée. Ce facteur contribue probablement à l'excès de risque de PAVM dans cette population particulière.

En outre, chez les patients de réanimation intubés, l'inactivité physique et la ventilation contrôlée prolongée favorisent



**Fig. 1** Facteurs de risque de PAVM spécifiques au patient BPCO

respectivement la faiblesse et l'atrophie des muscles squelettiques, ainsi que l'altération de la structure et de la fonction contractile diaphragmatique [23]. Or, la BPCO s'accompagne d'une atteinte systémique des muscles respiratoires et des membres [24] et amplifie ainsi l'effet de l'inactivité sur la dysfonction musculaire, contribuant à l'échec du sevrage ventilatoire. Un tiers des patients BPCO à l'état stable présente une faiblesse musculaire squelettique, mesurée sur la force du quadriceps [25]. Cette fonte musculaire, étudiée notamment au niveau du quadriceps et du diaphragme des patients BPCO, résulte d'un déséquilibre entre la synthèse protéique et la myogenèse d'une part, et la protéolyse et l'apoptose d'autre part. Elle est favorisée par l'inactivité, l'hypoxémie, la dénutrition, l'inflammation et la corticothérapie systémique [26].

### Colonisation bactérienne des voies aériennes inférieures

Le tractus respiratoire inférieur, stérile chez les individus sains non fumeurs, est souvent le siège d'une colonisation bactérienne chez les patients BPCO. En raison d'antibiothérapies et d'hospitalisations répétées, on note une prévalence accrue de bactéries multirésistantes dans cette population [27]. Les bacilles Gram négatif sont les microorganismes les plus fréquemment isolés au cours des PAVM chez les patients BPCO, au premier rang desquels on retrouve *Pseudomonas aeruginosa* [10]. Nous présentons ici les mécanismes spécifiques de colonisation des voies aériennes distales chez les patients BPCO [28].

### Microinhalations

Les micro-inhalations représentent la principale voie de colonisation des voies aériennes. Les facteurs de risque de micro-inhalations sont en rapport avec la sonde trachéale, la VM, la sonde nasogastrique de nutrition entérale, ainsi qu'avec des facteurs généraux liés au patient lui-même [20].

Dans une étude récente [29], les micro-inhalations de contenu gastrique, détectées par la mesure quantitative de pepsine dans les aspirations trachéales pendant 48 heures, ont été diagnostiquées chez 82 patients (55 avec micro-inhalations et 27 avec micro-inhalations abondantes, selon la proportion d'aspirations trachéales positives pour la pepsine), sur 109 patients de réanimation intubés. En analyse univariée, la prévalence de BPCO était significativement plus élevée chez les patients qui présentaient des micro-inhalations abondantes comparés à ceux avec micro-inhalations (44 vs 18 % respectivement, OR [IC95 %]=3,6 [1-10],  $p=0,017$ ). De même, dans une autre étude observationnelle prospective incluant 27 patients BPCO à l'état stable, la pepsine a été détectée dans les expectorations de neuf patients (33 %), ce qui suggère une forte prévalence d'inhalation de contenu gastrique associée à cette maladie [30].

Le risque plus élevé de micro-inhalations chez les patients BPCO pourrait donc résulter d'une prévalence accrue de reflux gastro-œsophagien (RGO) dans cette population. Le RGO est en effet un facteur de risque reconnu d'inhalation trachéobronchique de contenu gastrique chez les patients de réanimation alimentés par sonde nasogastrique [31]. Le RGO affecte 2,5 à 33,1 % de la population adulte dans le monde, avec des variations géographiques considérables [32]. Chez les patients BPCO, la prévalence de RGO atteint cependant le double de celle d'une population contrôle [30]. Ainsi, 30 à 60 % des patients BPCO souffrent d'une symptomatologie de RGO [33] dès le stade initial de la maladie [34]. Cette prévalence est même en partie sous-estimée, car jusqu'à 20 % des épisodes de reflux sont asymptomatiques et ne peuvent être détectés que par pHmétrie œsophagienne des 24 heures [30,34]. En outre, le RGO semble contribuer à la survenue d'exacerbations aiguës de BPCO [33,35,36], probablement via l'aggravation de l'inflammation des voies aériennes provoquée par les micro-inhalations du contenu gastrique. Ainsi, les symptômes auto-déclarés de RGO sont identifiés comme facteur prédicteur indépendant du phénotype « exacerbateur » du patient BPCO ( $\geq 2$  exacerbations traitées par an) [35]. Néanmoins, la physiopathologie de l'inhalation pulmonaire favorisée par le RGO nécessite des investigations plus approfondies. Lee et al. [30] par exemple, n'ont pas observé d'association entre le diagnostic de RGO et la détection de pepsine dans les expectorations des patients BPCO. En outre, les mécanismes sous-tendant l'apparition de RGO dans cette population restent insuffisamment précisés. Le RGO est principalement rapporté à

l'augmentation des pressions intra-abdominale et intra-thoracique [33]. Une relaxation accrue des sphincters œsophagiens inférieurs et supérieurs a également été récemment démontrée chez les patients BPCO, avec une corrélation aux indices d'hyperinflation pulmonaire [37]. En effet, la gravité de l'hyperinflation et la dyspnée ont été reconnus comme facteurs de risque indépendants de symptomatologie de RGO chez les patients BPCO cliniquement stables [38]. Enfin, chez les patients BPCO intubés en réanimation, l'utilisation fréquente d'agents sédatifs et de curares pourrait également favoriser le RGO via l'altération de la motilité œsophagienne [20].

### ***Contamination directe via les nébuliseurs de médicaments***

La colonisation des voies aériennes inférieures peut aussi résulter d'une inoculation directe, lors des manipulations du circuit du ventilateur, au cours des aspirations endotrachéales ou de l'administration des aérosols de médicaments [19,28]. Les bronchodilatateurs inhalés sont largement utilisés dans la prise en charge courante des patients BPCO en exacerbation aiguë nécessitant un support ventilatoire [39]. Une étude de cohorte prospective incluant 439 patients de réanimation ventilés mécaniquement a ainsi identifié les  $\beta$ 2-agonistes nébulisés comme facteur de risque de PAVM en analyse multivariée, et après ajustement pour les facteurs confondants par modèle de Cox (OR [IC95 %]=1,52 [1,06–2,19],  $p=0,021$ ) [40].

### **Mécanismes de défense altérés**

Chez l'individu sain, des mécanismes de défense multiples, incluant les barrières anatomiques des voies aériennes, les réflexes de protection des voies aériennes supérieures tels que la toux ou la déglutition et la clairance muco-ciliaire, jouent un rôle essentiel dans la prévention de la colonisation du tractus respiratoire inférieur. En aval des bronchioles terminales, l'immunité cellulaire et humorale, impliquant notamment les macrophages alvéolaires, les leucocytes, les immunoglobulines et la voie du complément sont des éléments clés de la clairance bactérienne, qui permettent le maintien stérile du parenchyme pulmonaire (19). Ces mécanismes de défense, fortement réduits chez les patients de réanimation sous VM, du fait de la présence de la sonde trachéale et d'une immunodépression relative, sont connus pour être déjà altérés chez les patients BPCO.

### ***Défenses altérées contre la colonisation des voies aériennes***

Les mécanismes de protection des voies aériennes supérieures sont détériorés chez les patients BPCO. Cvejic et al. [41] ont observé, par vidéofluoroscopie sous-mandibulaire, la pénétra-

tion laryngée et l'inhalation dans les voies aériennes de matière liquide lors de la déglutition des patients atteints de BPCO modérée à l'état stable. Ce risque accru d'inhalation pourrait résulter de l'altération de la fonction de déglutition observée dans la population BPCO [42]. Ceci peut être rapporté à une coordination altérée avec la respiration, car les patients BPCO, même à l'état stable, ont tendance à déglutir pendant l'inspiration [41,42], contrairement aux individus sains à séquence « expiration-déglutition-expiration ». Les interactions anormales respiration-déglutition ont été récemment observées chez les patients BPCO admis en réanimation pour exacerbations aiguës [43]. De plus, la réduction de la mécanosensibilité laryngopharyngée peut être impliquée dans le dysfonctionnement de la déglutition chez les patients BPCO [44]. En outre, les anomalies de déglutition sont associées aux symptômes de RGO et à la colonisation bactérienne des voies aériennes dans cette population [45] et peuvent contribuer à la survenue d'exacerbations aiguës [41,45].

Par ailleurs, la BPCO est caractérisée par une clairance muco-ciliaire défectueuse, contribuant à la rétention d'agents pathogènes dans les voies aériennes distales. En effet, le mucus des voies aériennes représente un élément clé de l'immunité innée du poumon, puisqu'il piège les particules et les microorganismes, ce qui facilite leur clairance par le transport ciliaire et la toux [46]. Cependant, « l'escalator ciliaire » est altéré chez les patients BPCO dont l'épithélium trachéobronchique est lésé par une inflammation chronique. Le raccourcissement des cils semble être impliqué dans cette dysfonction ciliaire, possiblement par le biais de modifications induites par le tabagisme dans l'expression des gènes de transport intraflagellaire [47]. En outre, la surproduction de mucus par les cellules caliciformes, l'occlusion distale des voies aériennes et la toux inefficace, secondaire à une faiblesse des muscles respiratoires et à une réduction du débit expiratoire de pointe, contribuent à l'accumulation de mucus et à l'altération de la clairance bactérienne pulmonaire dans cette population [48].

### ***Dysfonction immunitaire***

La BPCO est classiquement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire, impliquant les macrophages alvéolaires, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les cellules dendritiques et épithéliales, qui sont tous activés pour amplifier la réponse inflammatoire par la libération de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, mais aussi pour produire des espèces réactives de l'oxygène et des enzymes protéolytiques [49]. Toutefois, s'il est bien connu que la BPCO est générée par une inflammation pulmonaire excessive, de nombreux travaux suggèrent qu'elle est également associée à un certain degré d'immunodépression, facilitant la colonisation bactérienne et l'infection pulmonaire.

Chez les individus sains, les phagocytes du système immunitaire inné jouent le rôle de sentinelles dans les voies aériennes pour en garantir la stérilité et en maintenir l'homéostasie. Ils phagocytent les bactéries, mais également les cellules apoptotiques et les particules. Cependant chez les patients BPCO, la phagocytose de plusieurs espèces bactériennes et des cellules apoptotiques par les macrophages alvéolaires est considérablement réduite, alors que les particules semblent être phagocytées normalement. Ceci suggère que la colonisation et l'infection bactériennes chez les BPCO pourraient être dues à une clairance bactérienne réduite résultant d'une détérioration des capacités phagocytaires des macrophages alvéolaires [50,51]. En outre, les macrophages alvéolaires des patients BPCO présentent une altération des réponses médiées par les récepteurs de type Toll à divers agents pathogènes respiratoires, qui peut expliquer la persistance bactérienne pulmonaire [52].

Par ailleurs, malgré une infiltration neutrophile accrue au sein des parois et de la lumière bronchique des patients BPCO, l'hypoxie locale et systémique altère la fonction des neutrophiles, ce qui induit une réduction des capacités de destruction bactérienne [53].

Les autres cofacteurs susceptibles de jouer un rôle dans l'altération de l'immunité des patients BPCO incluent notamment la dénutrition [54] et l'utilisation de corticoïdes [55,56], fréquentes chez ces patients. La dénutrition protéino-énergétique a plusieurs conséquences néfastes sur le système respiratoire : atrophie et diminution de la force des muscles respiratoires, altération de la performance à l'effort, diminution de la qualité de vie et augmentation du risque d'infections communautaires et nosocomiales [57]. Les corticoïdes réduisent à la fois la réponse immunitaire pulmonaire innée et adaptative, notamment par une action inhibitrice sur les fonctions macrophagiques, une diminution de production de cytokines et une diminution de l'expression du monoxyde d'azote [55,56]. Plusieurs études ont rapporté une augmentation significative et possiblement dose-dépendante du risque de pneumonie associée à l'utilisation de corticoïdes inhalés chez les patients BPCO [58-61]. Dans une cohorte de 316 patients atteints de pneumonies acquises en réanimation, une corticothérapie systémique préalable était significativement associée à une diminution de la réponse inflammatoire systémique et de la survie à 28 jours, après ajustement robuste. Dans cette cohorte, l'exacerbation de maladies respiratoires chroniques représentait un tiers des indications de corticothérapie systémique [62]. Ces résultats sont en contradiction avec une précédente étude prospective, incluant 77 patients BPCO ayant développé une PAVM, qui rapportait des taux significativement plus faibles de mortalité, de durée de VM et de séjour en réanimation chez les patients recevant une corticothérapie systémique au cours de leur séjour [10]. Ainsi, l'effet de la corticothérapie sur le devenir des patients atteints de BPCO, développant une PAVM, nécessite d'autres investigations.

## Prévention : quelles pistes spécifiques de prévention de la PAVM peut-on proposer chez le patient BPCO?

La sonde trachéale interférant avec un certain nombre de mécanismes de défense contre la colonisation bactérienne trachéobronchique, la VNI peut être considérée comme la principale stratégie préventive de survenue de PAVM chez les patients BPCO. Dans la grande cohorte autrichienne précédemment citée, la proportion de patients BPCO ayant reçu au moins une fois de la VNI a plus que doublé, de 14 % en 1998 à 50 % en 2008 ( $p=0,0001$ ). Simultanément, la mortalité des patients BPCO ajustée au risque a substantiellement diminué au fil du temps [3]. Ainsi, au cours des exacerbations aiguës sévères de BPCO, la VNI comme adjuvant à la prise en charge thérapeutique habituelle, est associée à une diminution de la mortalité, du recours à l'intubation et de la probabilité d'échec du traitement [63]. De même, dans une étude observationnelle rétrospective, la VNI était significativement associée à une réduction du risque de mortalité chez les patients BPCO nécessitant un support ventilatoire pour exacerbation aiguë en réanimation. Cette réduction du taux de mortalité était associée à une diminution du taux de pneumonie acquise en réanimation de 20 à 8 % ( $p=0,04$ ) [64]. Dans la large cohorte rétrospective américaine précédemment citée incluant 25628 patients BPCO qui bénéficiaient d'un support ventilatoire pour exacerbation aiguë, la VNI était associée à une réduction de la mortalité et de la durée de séjour, en comparaison avec la VM invasive. De même, dans une méta-analyse récente, la VNI comme stratégie de sevrage de VM invasive chez les patients BPCO, réduit significativement la mortalité (RR [IC95 %]=0,36 [0,24-0,56]) et la survenue de PAVM (0,22 [0,13-0,37]), par rapport au sevrage invasif, sans augmenter le risque d'échec de sevrage (0,52 [0,36-0,74]) [65]. Par ailleurs, Terzi et al. ont récemment démontré une amélioration des interactions respiration-déglutition avec la VNI chez les patients BPCO admis en réanimation pour exacerbations aiguës, ce qui pourrait réduire le risque d'inhalation dans cette population [43]. Par conséquent, la VNI doit être privilégiée chez les patients BPCO en période aiguë et en période post-extubation immédiate, afin à la fois d'éviter le recours à l'intubation et de réduire la durée de l'intubation [66]. Cette stratégie pourrait être utile dans la réduction de la colonisation bactérienne des voies aériennes inférieures et des infections qui en découlent.

Il existe peu de données concernant d'autres mesures de prévention de PAVM spécifiques chez les patients BPCO. Identifier les facteurs contributifs pourrait fournir des cibles potentielles pour la prévention de la PAVM dans cette population particulière. Plusieurs mesures préventives pourraient être proposées pour réduire l'incidence de la colonisation du

tractus respiratoire inférieur chez les patients BPCO nécessitant une VM invasive, et notamment le traitement du RGO. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons était associé à une diminution significative de la fréquence des exacerbations dans un essai randomisé sur 100 patients BPCO, malgré l'exclusion des patients présentant un RGO cliniquement manifeste [67]. Les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques du RGO chez les patients BPCO pourraient être intéressants dans la prévention de la PAVM, bien que d'autres agents modifiant la motilité gastrique pourraient être plus appropriés que les inhibiteurs de la pompe à protons, qui sont associés à une incidence accrue de PAVM chez les patients non sélectionnés de réanimation [68]. Des études ultérieures devront évaluer le retentissement des stratégies de prévention de la colonisation bactérienne trachéobronchique sur le devenir des patients BPCO intubés.

## Conclusion

Les patients BPCO intubés en réanimation présentent un risque accru de PAVM. Les facteurs de risque spécifiques de PAVM dans cette population incluent une ventilation mécanique invasive prolongée, une colonisation bactérienne trachéobronchique accrue, ainsi qu'une altération des mécanismes de défense locale et générale de l'hôte. Une mortalité et des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus élevées ont été rapportées chez les patients BPCO développant une PAVM. Des études futures devront évaluer l'impact pronostique de mesures préventives spécifiques à cette population.

**Liens d'intérêts** A. Rouzé : aucun ; S. Nseir fait partie du comité d'experts de Covidien, Basilea et MedImmune

## Références

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al (2013) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 187:347–65
- World Health Organization. World Health Statistics (2008) Disponible à: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS08\\_Full.pdf?ua=1](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf?ua=1). [accès le 7 décembre 2014]
- Funk GC, Bauer P, Burghuber OC, et al (2013) Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008. *Eur Respir J* 41:792–9
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al (2013) Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 188:220–30
- Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, et al (2014) Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 174:1982–93
- Muscudere J, Sinuff T, Heyland DK, et al (2013) The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* 144:1453–60
- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al (2011) National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control* 39:349–67
- European Center for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC, 2011. Disponible à: <http://www.ecdc.europa.eu> [accès le 07 décembre 2014]
- Rosenthal VD, Rodrigues C, Álvarez-Moreno C, et al (2012) Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units from 14 developing countries of four continents: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Crit Care Med* 40:3121–8
- Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2005) Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 128:1650–6
- Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al (1990) Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142:523–8
- Gursel G (2005) Determinants of the length of mechanical ventilation in patients with COPD in the intensive care unit. *Respiration* 72:61–7
- Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al (2006) Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 21:56–65
- Al-Dorzi HM, El-Saed A, Rishu AH, et al (2012) The results of a 6-year epidemiologic surveillance for ventilator-associated pneumonia at a tertiary care intensive care unit in Saudi Arabia. *Am J Infect Control* 40:794–9
- Hadda V, Khilnani GC, Dubey G, et al (2014) Impact of ventilator associated pneumonia on outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Lung India* 31:4–8
- Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, et al (2008) The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 134:1208–16
- Rello J, Ausina V, Ricart M, et al (1993) Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 104:1230–5
- Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, et al (2011) The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med* 105:1022–9
- Safdar N, Crnich CJ, Maki DG (2005) The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 50:725–41
- Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, et al (2011) Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention. *Infect Disord Drug Targets* 11:413–23
- Hunter JD (2012) Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 344:e3325
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129:433–40
- Mendez-Tellez PA, Needham DM (2012) Early physical rehabilitation in the ICU and ventilator liberation. *Respir Care* 57:1663–9
- Caron MA, Debigaré R, Dekhuijzen PN, Maltais F (2011) Diaphragm and skeletal muscle dysfunction in COPD. *Rev Mal Respir* 28:1250–64
- Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al (2010) The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 36:81–8

26. Langen RC, Gosker HR, Remels AH, Schols AM (2013) Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol* 45:2245–56
27. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al (2006) Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 34:2959–66
28. Nseir S, Ader F, Lubret R, Marquette CH (2011) Pathophysiology of airway colonization in critically ill COPD patient. *Curr Drug Targets* 2:514–20
29. Dewavrin F, Zerimech F, Boyer A, et al (2014) Accuracy of alpha amylase in diagnosing microaspiration in intubated critically-ill patients. *PLoS One* 9:e90851
30. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al (2014) Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology* 19:211–7
31. Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al (2006) Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 34:1007–15
32. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J (2014) Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 63:871–80
33. Patel AR, Hurst JR (2011) Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 5:647–62
34. Kamble NL, Khan NA, Kumar N, et al (2013) Study of gastro-oesophageal reflux disease in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease in India. *Respirology* 18:463–7
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al (2010) Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363:1128–38
36. Liang B, Wang M, Yi Q, Feng Y (2013) Association of gastro-oesophageal reflux disease risk with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Esophagus* 26:557–60
37. Gadel AA, Mostafa M, Younis A, Haleem M (2012) Esophageal motility pattern and gastro-esophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Hepatogastroenterology* 59:2498–502
38. Liang BM, Feng YL (2012) Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 190:277–82
39. Ari A, Fink JB, Dhand R (2012) Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 25:319–32
40. Jaillette E, Nseir S (2011) Relationship between inhaled  $\beta_2$ -agonists and ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *Crit Care Med* 39:725–30
41. Cvejic L, Harding R, Churchward T, et al (2011) Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD. *Respirology* 16:269–75
42. Gross RD, Atwood CW Jr, Ross SB, et al (2009) The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 179:559–65
43. Terzi N, Normand H, Dumanowski E, et al (2014) Noninvasive ventilation and breathing-swallowing interplay in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 42:565–73
44. Clayton NA, Carnaby GD, Peters MJ, Ing AJ (2014) Impaired laryngopharyngeal sensitivity in patients with COPD: The association with swallow function. *Int J Speech Lang Pathol* 16:615–23
45. Terada K, Muro S, Ohara T, et al (2010) Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest* 137:326–32
46. Ramos FL, Krahnke JS, Kim V (2014) Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9:139–50
47. Hessel J, Heldrich J, Fuller J, et al (2014) Intraflagellar transport gene expression associated with short cilia in smoking and COPD. *PLoS One* 9:e85453
48. Kim V, Criner GJ (2013) Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 187:228–37
49. Angelis N, Porpodis K, Zarogoulidis P, et al (2014) Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 6(Suppl 1):S167–72
50. Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, Sethi S (2013) Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis* 208:2036–45
51. Donnelly LE, Barnes PJ (2012) Defective phagocytosis in airways disease. *Chest* 141:1055–62
52. Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, et al (2014) Impaired innate immune alveolar macrophage response and the predilection for COPD exacerbations. *Thorax* 69:811–8
53. Hoenderdos K, Condliffe A (2013) The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 48:531–9
54. Herzog R, Cunningham-Rundles S (2011) Immunologic impact of nutrient depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets* 12:489–500
55. Patterson CM, Morrison RL, D'Souza A, et al (2012) Inhaled fluticasone propionate impairs pulmonary clearance of *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Respir Res* 13:40
56. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al (2007) Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 176:454–9
57. Schaible UE, Kaufmann SH (2007) Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med* 4:e115
58. Yawn BP, Li Y, Tian H, et al (2013) Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 8:295–304
59. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P (2013) Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 68:1029–36
60. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al (2011) Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 139:505–12
61. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al (2009) Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 34:641–7
62. Ranzani OT, Ferrer M, Esperatti M, et al (2012) Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 40:2552–61
63. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS (2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:185
64. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, et al (2003) Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 290:2985–91
65. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK (2014) Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ* 186:E112–22
66. Baudry T, Ader F (2011) Non-invasive mechanical ventilation to prevent ICU-acquired infection. *Infect Disord Drug Targets* 11:384–8
67. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al (2009) A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 57:1453–7
68. Khorvash F, Abbasi S, Meidani M, et al (2014) The comparison between proton pump inhibitors and sucralfate in incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Adv Bio-med Res* 3:52