

# Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO

## Triggering factors of acute COPD exacerbations

Faiza KERIOU, Nehla BENBAOUCHE, Souhir CHAIBI, Nedjma TALBI, Sabiha AOULMI.  
Service de pneumophtisiologie, CHU de Sétif.

### Résumé :

**Introduction :** Il existe différents facteurs déclenchant des exacerbations aiguës de BPCO (EABPCO), principalement les infections bronchiques virales et bactériennes, mais sont également incriminés la pollution, l'arrêt des traitements de fond ou un terrain génétique spécifique. Toutes ces étiologies peuvent aussi se combiner pour déclencher une EA BPCO. Néanmoins, près d'un tiers des EA BPCO restent sans cause retrouvée.

**Méthode :** Etude observationnelle prospective chez des patients BPCO en exacerbation qui ont été hospitalisés dans le service de pneumologie du CHU de Sétif durant la période allant de janvier 2017 et le mois de décembre 2019, à la recherche des facteurs déclenchant de ces EABPCO.

**Résultats :** 133 patients en EA BPCO ont été inclus dans l'étude dont 75.2% hommes avec un âge moyen de 65 ans. Les exacerbations accélèrent l'évolution de la BPCO. Les facteurs déclenchant de ces EA BPCO sont : Les infections bronchiques présumées virales, en effet 41.3% des malades en EA BPCO ont présenté une grippe déclenchant cet épisode. 50 malades ont présenté une infection présumée bactérienne soit 37.5% des malades en exacerbation, à noter que 23.3% des cas, ont déclaré que l'épisode actuel était précédé d'un état grippal. Le traitement de fond de nos patients BPCO était souvent inadapté. 90.9% n'observaient pas un traitement adapté (médicaments, voies d'administration...). Les autres causes notamment les pics de pollution restent difficiles à confirmer dans notre série, vu l'absence d'études environnementales faites dans ce sens dans notre région. Certains médicaments tels que les sédatifs (les anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs, les morphiniques) ou les antitussifs peuvent être des facteurs déclenchant une EABPCO, leur prise n'a été noté que chez 8.8% des cas. Lorsque les exacerbations sont à plusieurs reprises caractérisées par des expectorations purulentes, des DDB doivent être recherchées chez les patients BPCO retrouvées chez 39.8%. Le RGO est un facteur de risque associé à un plus mauvais état de santé, retrouvé dans notre série dans 27.7% des cas. Le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans 25 à 30% des cas.

**Conclusion :** Les infections bronchiques virales et bactériennes semblent représenter l'un des principaux facteurs déclenchant d'une EA BPCO : 78.8% des cas dans notre série. Un traitement de fond inadapté ou insuffisant est noté chez presque tous les patients exacerbés (90.9% des cas) témoignant d'une prise en charge ambulatoire défailante.

Les autres étiologies telles que la pollution et la prise de médicaments contre indiqués (8.8%) DDB (39.8% des cas) et RGO (27.7% des cas) sont à rechercher systématiquement.

A noter également que toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EABPCO et que le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans plus du quart des cas.

### Mots clés :

BPCO, exacerbation sévère, infections bronchiques, écart thérapeutique, pollution.

Summary :

**Introduction :** There are various factors triggering acute exacerbations of COPD, mainly lung viral and bacterial infections, but are also incriminated pollution, stopping background treatments or a specific genetic field. All these etiologies can also be combined to trigger an exacerbation. Nevertheless, nearly a third of exacerbation remain without cause found.

**Method :** Prospective observational study in COPD exacerbation patients who were hospitalized in the pneumology department of the Sétif CHU during the period January 2017 and December 2019, in search of the triggering factors of these exacerbations.

**Results :** 133 patients in COPD exacerbation were included in the study of which 75.2% were men with an average age of 65 years. Exacerbations accelerate the evolution of COPD. The triggering factors of these exacerbations are : suspected lung viral infections, indeed 41.3% of patients in exacerbation have presented an influenza triggering this episode. 50 patients had a presumed lung bacterial infection or 37.5% of patients in exacerbation, to note that 23.3% of cases, reported that the current episode was preceded by an influenza state. The basic treatment of our COPD patients was often inadequate. 90.9% did not observe appropriate treatment (drugs, routes of administration, etc.). The other causes, in particular the pollution peaks, remain difficult to confirm in our series, given the absence of such environmental studies in our region. Some drugs such as sedatives (sedative anxiolytics and neuroleptics, morphines) or cough suppressants may be factors triggering COPD exacerbation, their use has only been noted in 8.8% of cases. When exacerbations are repeatedly characterized by purulent sputum, bronchiectasis should be sought in COPD patients found in 39.8%. Gastroesophageal reflux is a risk factor associated with poorer health, found in our series in 27.7% of cases. The triggering factor of a COPD exacerbation would remain unknown in 25-30% of cases.

**Conclusion :** lung viral and bacterial infections seem to represent one of the main factors triggering a COPD exacerbation: 78.8% of cases in our series. Inadequate or insufficient background treatment is noted in almost all exacerbated patients (90.9% of cases) showing a failing ambulatory management. Other etiologies such as pollution and taking drugs against indicated (8.8%) bronchiectasis (39.8% of cases) and RGO (27.7% of cases) are to be searched systematically.

It should also be noted that all these etiologies can combine to trigger an exacerbation and that the triggering factor of an exacerbation would remain unknown in more than a quarter of cases.

**Keywords :** COPD, severe exacerbation, bronchial infections, therapeutic gap, pollution.

Notre population est représentée par 133 malades qui ont présenté une exacerbation grave ayant motivé leur hospitalisation immédiate, admis du mois de janvier 2017 jusqu'à décembre 2019 au niveau du service de pneumologie du CHU de Sétif.

Les caractéristiques individuelles de la population étudiée :

**1. Age :** les âges extrêmes étaient de 29 à 84 ans avec un âge moyen de 65 ans.

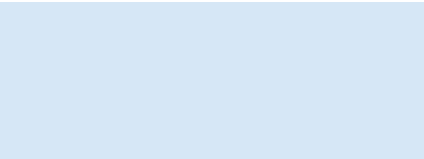


Tableau 1. Répartition des malades selon l'âge :

| Age   | Effectif | Pourcentage |
|-------|----------|-------------|
| 20-29 | 1        | 0,75        |
| 30-39 | 3        | 2.25        |
| 40-49 | 20       | 15.03       |
| 50-59 | 40       | 30.07       |
| 60-69 | 52       | 39.09       |
| 70-79 | 14       | 10.52       |
| 80-89 | 3        | 2.25        |
| Total | 133      | 100         |

La répartition de la population selon l'âge a retrouvé que la fréquence des EABPCO augmente avec l'âge surtout à partir de 40 ans, avec un pic de fréquence pour les 60-69 ans estimé à 39.09%.

2. Sexe :

Notre série a regroupé 75.18% d'hommes contre 24.81% de femmes.

Tableau 2 : Répartition des malades selon le sexe :

| Sexe     | Effectif | Pourcentage |
|----------|----------|-------------|
| Masculin | 100      | 75.18       |
| Féminin  | 33       | 24.81       |
| Total    | 133      | 100,0       |

Les facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO :

Dans notre série, 133 malades ont présenté une exacerbation sévère ayant motivé leur hospitalisation immédiate. En pratique, la gravité

est appréciée sur des éléments cliniques et une analyse complémentaire. Les facteurs déclenchant des exacerbations étaient :

**1. Les infections bronchiques :** leur origine virale ou bactérienne était du fait de l'absence de prélèvements virologiques et bactériologiques, présumée basée sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs.

**1.1 Les infections bronchiques présumées virales :**

Les EABPCO sont plus fréquentes en hivers (tableau 3), période où les infections virales des voies aériennes supérieures sont plus fréquentes. 54 malades ont présenté un état grippal déclenchant l'EABPCO soit 41.3% des malades en EABPCO. Parmi les 133 malades admis pour exacerbation grave, seuls 25 malades soit 9.4% ont été vaccinés contre la grippe saisonnière.

**Tableau 3 : Répartition des malades selon la saison d'admission :**

| Saison    | Effectif | Pourcentage |
|-----------|----------|-------------|
| Automne   | 37       | 27.81       |
| Hiver     | 44       | 33.08       |
| Printemps | 31       | 23.3        |
| Été       | 21       | 15.8        |
| Total     | 133      | 100         |

**1.2. Les infections bronchiques présumées bactériennes :**

Dans un modèle humain d'infection à rhinovirus (HRV), 60% des patients atteints de BPCO présentaient une infection bactérienne 9 à 15 jours après l'infection virale, principalement à *haemophilus influenzae* issu du microbiote préexistant<sup>(8,11)</sup>. La purulence, ou la majoration de la purulence de l'expectoration lors d'EABPCO et la fièvre semblent être le meilleur marqueur d'une origine bactérienne de cette exacerbation. Dans notre série, 49 malades ont présenté une infection bronchique présumée bactérienne soit 37.5%

des malades en exacerbation. A noter que 31 malades soit 23.3% des cas, ont déclaré que l'épisode actuel était précédé d'un état grippal (tableau 4).

| Tableau 4 : Répartition des patients BPCO selon les étiologies infectieuses de L'EABPCO : |          |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------|
| Type de l'infection bronchique                                                            | Effectif | %    |
| Virale                                                                                    | 54       | 41.3 |
| Bactérienne                                                                               | 49       | 37.5 |
| Coinfection viro-bactérienne                                                              | 31       | 23.3 |

**2. Insuffisance et arrêt du traitement de fond :**

Le traitement de fond de nos patients BPCO était souvent inadapté. Ajouté à cela l'observance des patients dépendrait des différentes thérapeutiques utilisées, du sevrage tabagique, des différentes voies d'administration et dispositifs d'inhalation prescrits.

Parmi les 133 malades ayant présenté une exacerbation sévère, 121 malades soit 90.9% n'observaient pas un traitement adapté (médicaments, voies d'administration...)

**3. Autres causes :**

**3.1. La pollution :**

Les patients semblent présenter plus d'EABPCO lors des pics de pollution. Plusieurs polluants sont incriminés : les particules de diamètre inférieur à 10 um, l'ozone (O3), dioxyde de soufre (SO2) et le dioxyde d'azote (NO2)<sup>(13,14)</sup>. Ceci reste difficile à confirmer dans notre série, vue l'absence d'études environnementales faites dans ce sens dans notre région.

**3.2. La prise médicamenteuse :**

Certains médicaments tels que les sédatifs (les anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs, les morphiniques) ou les antitussifs peuvent

être des facteurs déclenchant une EABPCO<sup>(7)</sup>. Leur prise n'a été noté que chez 31 malades soit 8.8% des cas. Notant que la prise de ces médicaments peut être niée par les malades.

**3.3. Dilatations de bronches (DDB) associées :**

Il y a une nette aggravation des symptômes. Lorsque les exacerbations sont à plusieurs reprises caractérisées par des expectorations purulentes, des DDB doivent être recherchées chez les patients BPCO<sup>(1,4)</sup>. Dans notre série, nous avons dénombré 53 malades avec DDB soit 39.8% des cas.

**3.4. Le RGO :**

Est un facteur de risque d'exacerbations et est associé à un plus mauvais état de santé<sup>(2,5)</sup>. Dans notre série, nous avons dénombré 37 malades avec RGO (27.7% des cas).

**Discussion :**

L'hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO est associée à un mauvais pronostic et à un risque accru de décès<sup>(6)</sup>.

Les exacerbations accélèrent l'évolution de la BPCO, des cercles vicieux se constituent : le malade réduit son activité physique en raison de sa gêne respiratoire, ce qui conduit à un déconditionnement des muscles squelettiques qui majore la dyspnée. De même, la réduction d'activité entraîne un retentissement psychologique qui majore à son tour les symptômes<sup>(6)</sup>. Pour ce, ce groupe de patients a bénéficié d'une analyse rigoureuse dans notre étude.

Les facteurs déclenchant de ces EA BPCO sont dominés par les infections bronchiques (tableau 5), en effet les infections bronchiques présumées virales ont été retrouvées chez 41.3% des malades en EA BPCO. Selon beaucoup d'études<sup>(7,8,9)</sup>,

les virus pourraient être responsables de près de la moitié : 22 à 56% des EA BPCO et jusqu'à 51 à 64% des EA BPCO sont associées à une rhinopharyngite<sup>(8, 9)</sup>.

Le virus influenzae semble bien être responsable de beaucoup d'EA BPCO et la méta analyse de Poole et al<sup>(10)</sup> a montré que la vaccination anti grippale diminuait significativement les EA BPCO (niveau de preuve A), hors, dans notre série, seuls 25 malades soit 9.4% seulement ont été vaccinés avant leur hospitalisation. Les exacerbations seraient plus fréquentes en hivers, aussi bien dans notre série que dans d'autres études<sup>(7,8,9)</sup>, saison pendant laquelle augmente la fréquence des infections virales,

Pour les infections présumées bactériennes, 37.5% des malades en EA BPCO ont présenté une infection présumée bactérienne et 23.3% ont eu une coïnfection viro-bactérienne. Cette surinfection bactérienne secondaire a été confirmée par une étude observationnelle de l'équipe de Malice<sup>(8)</sup>, 73% des patients avec EA BPCO d'origine virale avaient un prélèvement respiratoire positif en recherche bactérienne à J14. Ce chiffre est bien supérieur à celui retrouvé dans notre série (23.3%), ceci ne peut être expliqué que par l'absence de prélèvements virologiques et bactériologiques respiratoires effectués chez nos patients et que notre raisonnement basé sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs.

Les auteurs rapportaient une augmentation de l'élastase du neutrophile et une diminution des peptides antimicrobiens avec activité antiprotéasique (SLPI et elafin) chez les patients BPCO avec infection bactérienne secondaire. Une autre étude a montré que les patients ayant une EA BPCO avec co-infection rhinovirus-bactérie (surtout avec H. influenzae) présentaient une chute plus importante du VEMS

ainsi que des symptômes plus sévères<sup>(11,16)</sup>. Ces résultats étaient confirmés dans une étude prospective monocentrique incluant 64 patients<sup>(17)</sup>. Les auteurs retrouvaient une fonction respiratoire plus altérée et une durée d'hospitalisation plus longue lors des EA BPCO avec co-infection virus-bactérie (n = 16) comparées aux EA BPCO avec bactérie seule (n = 19), virus seul (n = 15) ou lorsqu'aucun agent infectieux retrouvé (n = 14) [niveau de preuve D]. Cette surinfection bactérienne secondaire a été confirmée dans une autre étude observationnelle de l'équipe de Wedzicha, 73% des patients avec EA BPCO et prélèvement respiratoire positif à rhinovirus mais sans bactérie à j0 devenait positif en recherche bactérienne à j14<sup>(18)</sup>.

#### Tableau 5

Principaux agents infectieux responsables d'EA BPCO<sup>(14,15)</sup> :

##### Virus

Rhinovirus  
Parainfluenzae virus  
Influenzae virus  
Virus respiratoire syncytial  
Coronavirus  
Adénovirus  
Métagpneumovirus humain

##### Bactéries

Haemophilus influenzae  
Streptococcus pneumoniae  
Moraxella catarrhalis  
Pseudomonas aeruginosa (BPCO sévères)  
Autres bactéries : Enterobacteriaceae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus

Concernant l'insuffisance du traitement de fond, elle représente la principale cause des exacerbations, puisque près de 91% de nos malades n'avaient pas de traitement (diagnostic non fait), ou n'observaient pas un traitement adapté (écarts entre recommandations et pratique). Jouneau et Bender ont

suggéré que près de la moitié des patients BPCO ne prenaient pas leurs traitements de fond<sup>(7,12)</sup>, et donc pourraient en perdre le bénéfice en termes de réduction de la fréquence des EA BPCO.

Les pics de pollution sont incriminés dans les exacerbations. Notre wilaya, un grand chantier pollué qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des symptômes respiratoires et de la fréquence des EA BPCO, reste à confirmer par des études objectives et réelles sur les taux de pollutions dans notre région. Plusieurs études se sont intéressées aux interactions, pollution, passage aux urgences, telle que l'étude espagnole (Barcelone) qui a montré que les passages aux urgences pour EA BPCO augmentent avec les concentrations de SO<sub>2</sub>, fumées noires et de CO<sup>(13)</sup>, de même, à Sao Paulo (Brésil), les passages aux urgences pour BPCO sont augmentés de 16% pour chaque augmentation d'interquartile de 10 pm de SO<sub>2</sub><sup>(3)</sup>.

D'autres causes d'exacerbations doivent être recherchées, les experts GOLD impliquent également les DDB associées, retrouvées chez 39.8% de nos patients exacerbés. En effet, les bronchectasies sont associées à des exacerbations plus fréquentes et à une mortalité accrue<sup>(4)</sup>. Le rôle du RGO n'est pas négligeable estimé à 27.7% chez nos malades exacerbés. Les mécanismes responsables du risque accru d'exacerbations chez ces patients ne sont pas encore complètement établis. Les protocoles inhibiteurs de la pompe à proton sont souvent utilisés pour le traitement du RGO. Une petite étude en simple aveugle a suggéré que ces agents diminuent le risque d'exacerbation<sup>(2)</sup>, mais leur valeur dans la prévention de ces événements reste controversée<sup>(5)</sup>. Enfin, le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans 25 à 30% des cas (niveau de preuve A)<sup>(7)</sup>. Sont parfois incriminés les médica-

ments sédatifs (8.9% des cas dans notre série), les infections extra respiratoires, les traumatismes thoraciques, les tassements vertébraux et la chirurgie thoracique ou abdominale<sup>(7)</sup>, ces dernières n'ont pas été objectivées chez nos patients.

Au total, les infections bronchiques virales et bactériennes semblent représenter l'un des principaux facteurs déclenchant d'une EA BPCO : 78.8% des cas dans notre série. Un traitement de fond inadapté ou insuffisant est noté chez presque tous les patients exacerbés (90.9% des cas) témoignant d'une prise en charge ambulatoire défailante. Les autres étiologies telles que la pollution et la prise de médicaments contre indiqués (8.8%) DDB (39.8% des cas) et RGO (27.7% des cas) sont à rechercher systématiquement. A noter également que toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EABPCO et que le facteur déclenchant resterait inconnu dans 25 à 30% des cas.

## Bibliographie

1. C.Patel, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchectasie, les indices d'exacerbation et l'inflammation dans la maladie pulmo-

naire chronique obstructive. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 170 (4): 400-7.

2. Baumeler L, E Papakonstantinou, Milenkovic B, et al. Le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons pour le reflux gastro-oesophagien ne réduit pas le risque de graves exacerbations dans la BPCO. *Pneumologie* 2016; 21 (5): 883-90.

3. Ko FW, Hui DS. Air pollution and COPD. *Respirology* 2012;17:395-401.

4. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. La valeur pronostique de la bronchiectasie chez les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique modérée à sévère. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 (8): 823-31.

5. Benson VS, Mullerova H, J Vestbø, JA Wedzicha, Patel A, Hurst JR. Les associations entre les reflux gastro-œsophagiens et exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Respir Med* 2015; 109 (9): 1147-54.

6. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez P Roman, Salcedo E, M Navarro, R. Ochando exacerbations aiguës graves et mortalité chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. *Thorax* 2015;60(11): 925-31.

7. Jouneau.S. Triggering factors of acute COPD exacerbations .*Rev Mal Respir* 2017; 34,349-348.

8. Malice P, Footitt J , Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1117-24.

9. Kherad O , Kaiser L, Brideveaux PO ,

et al. Upper respiratory viral infection , biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010;138:896-904.

10. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patient with COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD002733

11. George SN, Garcha DS, Mackkay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2014;44:87-96.

12. Bender BG. Non-adherence to COPD treatment : what have we learned and what do we do next ? . *COPD* 2012;9:209-10.

13. Dominici F, Peng RD , Bell ML , et al. Fine particulate air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2016;295:1127-34.

14. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355–2365.

15. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370:786–796.

16. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129:317–324.

17. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-1121.

18. George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014 ; 44 : 87–96