

Université de Montréal

**L'impact de l'utilisation des antibiotiques sur la
résistance bactérienne des pathogènes respiratoires
chez les patients atteints de maladies pulmonaires
obstructives chroniques sévères**

**Par
Oscar Cordeiro**

**Microbiologie et Immunologie
Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences
(M. Sc.)
en Microbiologie et Immunologie**

avril, 2003

© Oscar Cordeiro, 2003



W
4
U58
2003
v. 143

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

**Université de Montréal
Faculté des études supérieures**

Ce mémoire intitulé

**L'impact de l'utilisation des antibiotiques sur la résistance
bactérienne des pathogènes respiratoires chez les patients atteints
de maladies pulmonaires obstructives chroniques sévères**

Présenté par :

Oscar Cordeiro

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

**Dr. Richard Gauthier
président-rapporteur**

**Dr. Karl Weiss
directeur de recherche**

**Dr. Pierre Turgeon
membre du jury**

Résumé

Tout d'abord, mon projet de maîtrise porte sur un ensemble de maladies qui afflige un pourcentage non-négligeable de la population canadienne âgée de 60 ans et plus. Je parle ici de MPOC (maladies pulmonaires obstructives chroniques). Ces maladies respiratoires causent une obstruction du débit aérien et peuvent diminuer de façon considérable la capacité des alvéoles à oxygéner le corps et, par le fait même, appauvrissent la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes.

D'un point de vue microbiologique, je vais caractériser la maladie c'est-à-dire, identifier la ou les espèce(s) bactérienne(s) liées(s) aux exacerbations de la maladie respiratoire à l'étude. Pour chaque patient atteint de MPOC, nous utilisons un échantillon d'expectoration pour isoler la ou les bactéries pathogènes(s) reliée(s) à la maladie. Ainsi, pendant plus d'un an j'ai pu constituer une banque de souches à partir de laquelle j'ai identifié les bactéries qui sont le plus fréquemment reliées à la maladie (ex : *Staphylococcus aureus*).

Finalement, cette étude me permettra aussi d'étudier l'effet d'un certain nombre d'antibiotiques sur les souches bactériennes isolées dans le but de savoir lequel ou lesquels, par combinaison, est le plus efficace pour éradiquer les différents pathogènes respiratoires. En d'autres mots, mon objectif sera d'identifier l'antibiotique qui permettra non seulement de guérir le patient, mais aussi chercher celui qui sera le plus susceptible de retarder ou enrayer les rechutes.

Oscar Cordeiro

**Mots clés : MPOC, antibiotiques, résistance
bactérienne**

Resume

For starters, my master project was done on a disease afflicting a non-negligible percentage of the Canadian population over 60. I'm talking of COPD which stands for chronic obstructive pulmonary disease. These respiratory diseases cause an obstruction of airflow and can diminish considerably the capacity that the alveoli possess to oxygenate the human body. This diminution of oxygen drastically diminishes the quality of life of the patients afflicted by this disease.

On a microbiology point of view, I'm going to characterize the disease. In other words, I'm going to identify the specie(s) of bacteria that is the most frequently associated with this respiratory disease. For each patient afflicted by COPD, I will use sputum samples to try to isolate and identify the pathogenic elements associated with the disease. So to accomplish this feat, I constituted over the last 1 ½ year a bank of pathogens. With it, I'll be able to identify the bacteria that is the most frequently associated with the disease (ex: *Staphylococcus aureus*).

Finally, this study will also permit to study the effect of a certain number of antibiotics on the bacterial isolates. These tests will permit to know which antibiotic or combination, is (are) best suited to eradicate the different respiratory microbes. In others words, my duty is to identify the antibiotic which permits not only the cure, but also to find which extends the most the period between two exacerbations.

Oscar Cordeiro

Key words: COPD, antibiotics, bacteria resistance

Table des Matières

Page Titre	I
Jury	II
Résumé.....	III
Resume.....	V
Table des Matières.....	VI
Liste des Tableaux.....	X
Liste des Figures	XIII
Liste des Annexes	XV
Liste des Abréviations (sigles) et Vocabulaire	XVI
Dédicace.....	XVIII
Remerciements	XIX
Chapitre 1 – Introduction	1
1.1 Introduction (Les maladies dites MPOC).....	1
1.1.1 La Maladie	1
1.1.2 Différences entre MPOC, emphysème et bronchite chronique	3
1.1.3 Sévérité de la maladie	5
1.1.4 Pathogenèse.....	6
1.2 Épidémiologie	7
1.2.1 Les populations concernées	7
1.2.2 Différence hommes-femmes	9
1.2.3 Pharmacoéconomie	9
1.2.4 Facteurs de risques	11
1.3 Suivi des MPOC	13
1.3.1 Diagnostic de la maladie.....	13

1.3.2	Fréquence des exacerbations.....	15
1.3.3	Traitements pharmacologiques.....	16
1.3.4	Traitements non pharmacologiques.....	18
1.3.5	Questionnaires de qualité de vie.....	19
1.3.6	Suivi hôpital vs domicile.....	19
1.4	Étiologie	20
1.4.1	Pathogènes respiratoires et leurs rôles dans la maladie.....	20
1.4.2	Problématique.....	23
1.4.3	Défis à relever.....	24
1.4.4	Antibiorésistance	25
1.4.5	Familles d'antibiotiques utilisées vs l'infection	27
1.4.6	Classification des antibiotiques.....	29
1.4.7	Période libre d'exacerbation.....	30
1.4.8	Objectifs de l'étude	30
1.4.9	Objectifs microbiologiques	31
1.4.10	Objectifs cliniques.....	31
1.4.11	Objectifs pharmacoéconomiques	31
	Chapitre 2 – Méthodologie	32
2.1	Recrutement des patients.....	32
2.2	Protocole expérimental.....	33
2.3	Base de données	35
2.4	Traitement des échantillons (expectorations)	35
2.5	Examen microscopique (expectorations)	36
2.6	Systématique bactérienne.....	41
2.7	Antibiogrammes	47
2.8	Conservation des spécimens.....	50
2.9	Aspects cliniques.....	50
2.10	Tests statistiques	53

2.11 Questionnaires	53
Chapitre 3 – Résultats	54
3.1 Introduction	54
3.2 Caractéristiques démographiques	54
3.2.1 Age.....	55
3.2.2 VEMS.....	56
3.2.3 VEMS (temps 12).....	57
3.2.4 Nombre d'exacerbations	58
3.2.5 Nombre d'hospitalisations	59
3.3 Étiologie bactérienne (éradication).....	60
3.3.1 Éradication	62
3.3.2 Éradication présumée	63
3.3.3 Présence de pathogènes dans les différentes cultures	64
3.3.4 Concordance Gram–culture	67
3.3.5 Prédominance	68
3.3.6 Sensibilité.....	69
3.4 Efficacité clinique.....	73
Chapitre 4 – Discussion	80
4.1 Le pourquoi de l'étude	80
4.2 Analyse des résultats.....	81
4.2.1 Nombre d'exacerbations	81
4.2.2 Étiologie bactérienne (éradication).....	82
4.2.3 Rôle des bactéries	83
4.2.4 Prédominance	84
4.2.5 Éradication	84
4.2.6 Concordance Gram-culture	85
4.2.7 Sensibilité.....	85
4.2.8 Efficacité clinique	86

Chapitre 5 – Conclusion.....	89
Chapitre 6 – Références.....	91
Chapitre 7 – Annexes	103

Liste des Tableaux

Tableau I : Les niveaux de sévérité de la maladie MPOC selon le consensus GOLD 2001.....	6
Tableau II : Temps moyen d'hospitalisation, selon la sévérité de la maladie.....	11
Tableau III : Classification des niveaux d'exacerbations selon les symptômes des patients.....	16
Tableau IV : Comparaison entre des patients suivis à domicile vs des patients non suivis.....	20
Tableau V : Exemple des évènements selon les différents temps pour notre exemple fictif.....	34
Tableau VI : Les différents patrons qu'on peut obtenir lors d'un examen microscopique à faible grossissement à partir du frottis d'un spécimen (validité du spécimen).....	38
Tableau VII : Tableau présentant les différents tests de la systématique bactérienne utilisés pour l'identification des bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les spécimens des voies respiratoires inférieures.....	43
Tableau VIII : Barème utilisé pour déterminer le succès ou l'échec clinique.....	51

Tableau IX : Caractéristiques des patients ayant participé à cette étude.....	55
Tableau X : Caractéristiques de l'âge des patients ayant participé à cette étude.....	56
Tableau XI : Distribution du VEMS lors de l'enrôlement des patients.....	57
Tableau XII : Distribution du VEMS au temps 12 (après 1 an de suivi).....	57
Tableau XIII : Les différents microorganismes isolés dans les échantillons d'expectoration.....	61
Tableau XIV : Résultats de l'éradication.....	63
Tableau XV : Résultats de l'éradication présumée.....	64
Tableau XVI : Résultats obtenus dans les expectorations de contrôle et de départ.....	65
Tableau XVII : Résultats obtenus dans les expectorations de pré-infections.....	66
Tableau XVIII : Résultats obtenus dans les expectorations de post-infections.....	67
Tableau XIX : Concordance entre le Gram et la culture.....	68

Tableau XX : Comparaison entre la prédominance au Gram et à la culture.....	69
Tableau XXI : Résultats des résistances et des CMI 90 testées par méthode de Steers, sur les bactéries du type bâtonnets Gram (-) et du genre <i>Pseudomonas</i>	70
Tableau XXII : Résultats des résistances et des CMI 90 testées par la méthode de microdilutions en plaques, sur les souches de l'espèce <i>Streptococcus pneumoniae</i>	72
Tableau XXIII : Proportion de prescription de chacune des familles d'antibiotiques utilisés.....	73
Tableau XXIV : Résultats obtenus (guérison / échec) selon les antibiotiques et familles d'antibiotiques utilisés.....	75
Tableau XXV : Tests statistiques de X^2 qui comparent l'efficacité entre les différents antibiotiques.....	77
Tableau XXVI : Durée entre les différentes exacerbations selon l'antibiotique et les familles d'antibiotiques utilisés.....	78

Liste des Figures

Figure 1 : Échange gazeux au niveau de l'alvéole.....	2
Figure 2 : Taux de mortalité homme-femme pour la MPOC.....	9
Figure 3: Progression chronologique du VEMS selon le statut de fumeur ou de non-fumeur.....	14
Figure 4: Meta-analyse des études publiées : placebo vs antibiotiques lors d'infections pulmonaires.....	18
Figure 5: Fréquence de pathogènes respiratoires isolés entre 1983 et 1996.....	22
Figure 6 : Type de bactéries (%) selon la sévérité des MPOC.....	23
Figure 7 : Exemple d'une année de suivi pour un patient fictif.....	34
Figure 8 : Exemple d'un spécimen valable. Frottis présentant des cellules polynucléaires : indices d'une réaction inflammatoire.....	38
Figure 9 : Exemple d'un spécimen non-valable. Frottis représentant uniquement des cellules squameuses : indices d'une réaction non-inflammatoire.....	39
Figure 10 : Représentation schématique de la coloration de Gram.....	40

- Figure 11 : Vitek (bioMérieux, États-Unis) : appareil de laboratoire médical servant à identifier les microorganismes grâce à un système informatisé de spectrophotométrie et de réactions biochimiques.....45
- Figure 12: Galerie API (bioMérieux, États-Unis) : technique de laboratoire médical permettant d'identifier les microorganismes à l'aide de séries de réactions biochimiques correspondant à un code d'identification.....46
- Figure 13 : Méthode de Steers: technique de laboratoire médical permettant d'établir le profil de sensibilité d'une bactérie face à plusieurs antibiotiques.....48
- Figure 14 : Méthode de Kirby-Bauer : technique de laboratoire médical permettant d'établir le profil de sensibilité d'une bactérie face à plusieurs antibiotiques.....49
- Figure 15 : Distribution du nombre de périodes d'infections subies par chaque patient.....58
- Figure 16 : Distribution du nombre d'hospitalisations subies par chaque patient.....59
- Figure 17 : Distribution des pathogènes isolés chez les patients faisant partie de la cohorte.....62

Liste des Annexes

Annexe A : Formulaire de consentement.....	103
Annexe B : Abrégé soumis et accepté par l'ATS.....	105
Annexe C : Antibiotiques testés selon les différents pathogènes isolés.....	107
Annexe D : Comparaison entre les patients fumeurs et les patients non fumeurs	108
Annexe E : Comparaison entre les patients sans oxygénothérapie et les patients sous oxygénothérapie.....	109
Annexe F : Les niveaux de sévérité de la maladie MPOC selon la Société Thoracique Américaine (ATS).....	110

Liste des Abréviations (sigles) et Vocabulaire

AAT	alpha-1-antitrypsine
ATS	« American Thoracic Society »
CMB	concentration minimale bactéricide
CMi	concentration minimale inhibitrice
CO ₂	dioxyde de carbone
CVF	capacité vitale forcée
É-U	États-Unis
FEV ₁	« Forced expiratory volume in 1 second ». Équivalent de VEMS en français
FVC	« Forced vital capacity ». Équivalent de CVF en français.
GS	gélose sang
IL-8	interleukine 8
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
ISO	gélose isovitalex

Mac	gélose MacConkey
MPOC	maladies pulmonaires obstructives chroniques
O ₂	oxygène
pip-tazo	pipéracilline-tazobactam
Pré	culture pré-exacerbation
Post	culture post-exacerbation
SARO	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à l'oxacilline
VEMS	volume expiratoire maximal en une seconde
TNF- α	« tumor necrosis factor alpha »
X ²	test statistique du chi-carré
Z	test statistique de la loi normale réduite

Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents et ma famille puisque c'est grâce à eux si aujourd'hui je peux écrire ce mémoire. En effet, grâce à leurs encouragements (pendant les indécisions et les temps plus sombres) et leur compréhension, j'ai pu compléter cette longue quête de connaissances. Donc, modestement je les remercie pour leurs sacrifices et leurs encouragements.

Enfin, je tiens à remercier mes amis Yannick Clérouin, Catherine Guilbault et Marie-Claude Hardy qui m'ont grandement aidé avec la belle langue de Molière.

Aussi, je tiens à remercier Marie-Christine Lefort pour son support et ses encouragements soutenus.

En d'autres mots, sans ces personnes, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Merci

Oscar

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier bien humblement mon directeur de recherche, le Dr. Karl Weiss pour m'avoir donné l'opportunité d'approfondir mes connaissances dans le domaine de la microbiologie et de la recherche clinique. Grâce à son soutien et à ses conseils je peux aujourd'hui affirmer que mes études de deuxième cycle se sont avérées une expérience très enrichissante, non seulement au niveau scientifique, mais aussi au niveau personnel.

De plus, je tiens à remercier toutes les personnes œuvrant au département de microbiologie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. En effet, grâce à leurs conseils et petits « trucs » j'ai réussi à éviter bien des obstacles, dont je n'avais pas connaissance à l'époque. Je tiens aussi à remercier tout le personnel du Service Régional des Soins à Domicile pour Malades Pulmonaires Chroniques de Montréal.

Finalement je voudrais remercier de façon spéciale madame Christiane Restieri pour m'avoir transmis pendant ces derniers 2 ½ ans, de précieux conseils.

Merci

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Introduction (Les maladies dites MPOC)

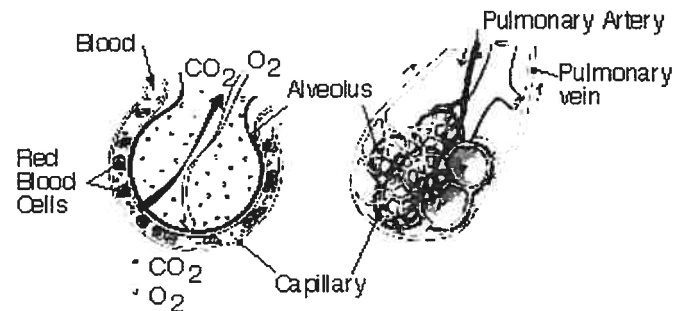
1.1.1 La Maladie

Le rôle premier des poumons est de fournir au corps l'oxygène nécessaire à sa survie et au même moment de le débarrasser du dioxyde de carbone (71). Cette fonction se déroule non pas partout dans les poumons mais plutôt à la surface d'une de ses sous composantes c'est-à-dire, l'alvéole.

En moyenne, un humain possède environ 300 millions de ces « échangeurs de gaz » (71). L'échange gazeux se déroule au niveau de la membrane alvéolo-capillaire. Chacune de ces membranes est desservie par un important réseau de capillaires qui apporte le sang aux poumons pour que ce dernier soit chargé en O₂ et débarrassé du CO₂.

Bref, quand un individu inspire, l'oxygène se rend aux alvéoles qui se dilatent, l'O₂ traverse la membrane alvéolo-capillaire et se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges qui véhiculeront cet élément vers le reste du corps. Au même instant, le CO₂ traverse la membrane alvéolaire en sens inverse. Par après, les alvéoles se vident et propulsent l'air vicié vers l'extérieur de l'organisme (71).

Figure 1 : Échange gazeux au niveau de l'alvéole (77)



Lorsqu'un individu est atteint de MPOC, cet ingénieux système qu'est le système respiratoire est perturbé à plusieurs niveaux. Ainsi, dans le cadre de cette maladie les bronches perdent de leur élasticité tandis que les alvéoles sont détruites. Les petits conduits respiratoires (bronchioles) s'obstruent ou deviennent plus étroits. De plus, une partie des alvéoles qui sont encore fonctionnelles sont malheureusement obstruées par du mucus.

La résultante est que l'air continue à affluer lorsque les poumons se dilatent mais, il rencontre plusieurs embûches avant de se retrouver dans la circulation sanguine. Réciproquement, le corps évacue moins efficacement le CO_2 .

Ces mécanismes physio-pathologiques provoquent les anomalies suivantes :

- Premièrement, le fait d'inspirer de l'air à travers des conduits plus étroits a comme conséquence d'augmenter la résistance et ainsi de fatiguer les muscles respiratoires puisqu'ils sont appelés à travailler plus fort.

- Deuxièmement, le fait que la respiration se fasse de façon inadéquate, peut résulter en une augmentation prononcée de la concentration de CO₂ dans l'organisme et une baisse de l'oxygène sanguin. Les cellules de l'organisme manqueront du huitième élément du tableau périodique, ce qui entraînera divers problèmes de santé (71). En jargon médical, ce mauvais échange gazeux se nomme insuffisance respiratoire.

Comme son nom l'indique, cette maladie s'attaque principalement aux poumons, mais d'autres organes sont également touchés. Par exemple, l'hypertension pulmonaire par vasoconstriction hypoxique conduit à une l'hypertrophie du cœur droit et résulte en un *cor pulmonale* (71).

Bref, cette maladie est très grave puisqu'elle affecte non seulement les poumons mais aussi d'autres organes.

1.1.2 Différences entre MPOC, emphysème et bronchite chronique

Tout d'abord même si je traite le terme MPOC comme une seule maladie, en fait il en englobe plusieurs comme l'indique les lettres de cet acronyme (MPOC = **maladies pulmonaires obstructives chroniques**). De cet ensemble, deux entités composent les cas de MPOC l'emphysème et de la bronchite obstructive chronique (48). Puisque ces deux pathologies ne sont pas synonymes voici une brève description de ces deux maladies. Avant, de les décrire il est important de savoir que les deux pathologies peuvent se manifester seul ou en association chez un malade.

La bronchite chronique est diagnostiquée lorsqu'un patient présente une production excessive de mucus (38). Cet excès est produit par des

glandes au niveau des poumons plus précisément par les cellules à goblets. Ce phénomène entraîne une toux dite productive, ce qui équivaut à dire que le malade expectore à longueur d'année du mucus (71). En d'autres mots, un patient est diagnostiqué comme souffrant de bronchite chronique lorsqu'il tousse et expectore lors de la majorité des jours d'une période minimum de 3 mois lors de 2 années successives. Également, il peut être diagnostiqué lorsqu'il présente ces mêmes symptômes pendant 6 mois lors d'une même année (71).

Cette maladie entraîne certaines complications. Ainsi, le malade subit fréquemment un rétrécissement des bronches combiné à un blocage des alvéoles par du mucus. Cette obstruction a comme conséquence que l'oxygène est de plus en plus difficilement acheminé à travers les poumons.

Aux É-U environ 12,1 millions de personnes souffrent de cette maladie (71) et au niveau mondial environ 20% de la population adulte est atteinte.

En résumé la bronchite obstructive chronique correspond à une obstruction de petits conduits respiratoires (7).

L'emphysème est une maladie qui entraîne la destruction permanente des alvéoles. Cette destruction est due à la lyse de la protéine élastine. Cette protéine est nécessaire au maintien de la cohésion des parois des alvéoles. Cette perte d'élastine entraîne également l'affaiblissement des bronchioles, causant une obstruction, ce qui limite le passage de l'air dans les poumons.

Cette destruction serait chez certains patients due à un déséquilibre entre 2 protéines pulmonaires (une enzyme nommée élastase et une autre nommée alpha-1-antitrypsine). L'élastase permet de briser l'élastine tandis que l'AAT (alpha-1-antitrypsine) possède une action inhibitrice sur l'élastase.

Aux É-U environ 2 millions de personnes souffre de cette maladie (72).

En gros, l'emphysème peut se résumer par la destruction du parenchyme des poumons, une perte d'élasticité ainsi que par une fermeture des bronchioles (7).

1.1.3 Sévérité de la maladie

Les maladies dites MPOC sont divisées en plusieurs niveaux. Cette division existe tout simplement pour permettre de gérer de façon plus efficace la maladie chez un patient (ex : un patient de niveau I ne recevra pas la même thérapie qu'un patient de niveau III).

Tableau I : Les Niveaux de sévérité de la maladie MPOC selon le consensus GOLD 2001(72):

STADE	CARACTÉRISTIQUES	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE
0	patients à risque (fumeurs) spirométrie normale bronchite simple	<ul style="list-style-type: none"> • éviter les facteurs de risque (tabac) • vaccinations
I	MPOC légère VEMS >80 % VEMS/CVF <70 % Avec ou sans symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • β_2-agoniste à courte durée d'action prn
IIA	MPOC modérée 50 % <VEMS< 80 % VEMS/CVF <70 % Avec ou sans symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • bronchodilatateurs pris régulièrement • réadaptation • corticostéroïdes inhalés si les symptômes sont importants et qu'une réponse positive est prouvée
IIB	MPOC modérée 30 % <VEMS< 50 % VEMS/CVF <70 % Avec ou sans symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • bronchodilatateurs pris régulièrement • réadaptation • corticostéroïdes inhalés si les symptômes sont importants et qu'une réponse positive est prouvée et que les exacerbations sont fréquentes
III	MPOC sévère VEMS < 30 % ou < 50 % avec une insuffisance respiratoire ou un cœur pulmonaire chronique (CPC) VEMS/CVF < 70 %	<ul style="list-style-type: none"> • bronchodilatateurs pris régulièrement • réadaptation • corticostéroïdes inhalés si les symptômes sont importants et qu'une réponse positive est prouvée et que les exacerbations sont fréquentes. • oxygénothérapie chronique si P_aO_2 <55 mm Hg ou <60 mm Hg avec CPC ou un hématoците > 55 %

1.1.4 Pathogénèse

➤ Inflammation

La MPOC est caractérisée par l'inflammation chronique des voies respiratoires. L'inflammation se manifeste surtout dans les conduits

respiratoires périphériques (bronchioles) et au niveau du parenchyme des poumons (7, 30).

Les cellules du système immunitaire (macrophages, éosinophiles, neutrophiles et CD8 +) se retrouvent en grand nombre à plusieurs endroits des poumons, en réponse à la toxicité de la fumée des cigarettes (1, 7).

Donc, lorsque les cellules inflammatoires sont activées, elles relâchent une variété de médiateurs (leucotriène B₄, IL-8, TNF- α) et d'autres substances capables d'endommager les composantes des poumons (7, 28). Ainsi, ces dommages pulmonaires créent des endroits plus propices à la colonisation bactérienne, ce qui active de nouveau le système immunitaire donc, la réaction d'inflammation (7).

1.2 Épidémiologie

1.2.1 Les populations concernées

➤ Qui est à risque?

Tout d'abord, se fiant à une étude (7) réalisée par « l'US National and Nutrition Examination Survey » 14% des fumeurs seront atteints ainsi que 3% des non-fumeurs. Au niveau mondial environ 6% de la population souffrirait de MPOC (6, 29). Finalement, au Canada on estimerait qu'il y aurait plus de 750 000 personnes atteintes par la maladie (33).

Présentement la maladie occupe le sixième échelon concernant la mortalité et c'est la seule qui possède (7, 24) une tendance à la hausse parmi les « grandes maladies » (ex : maladies du cœur).

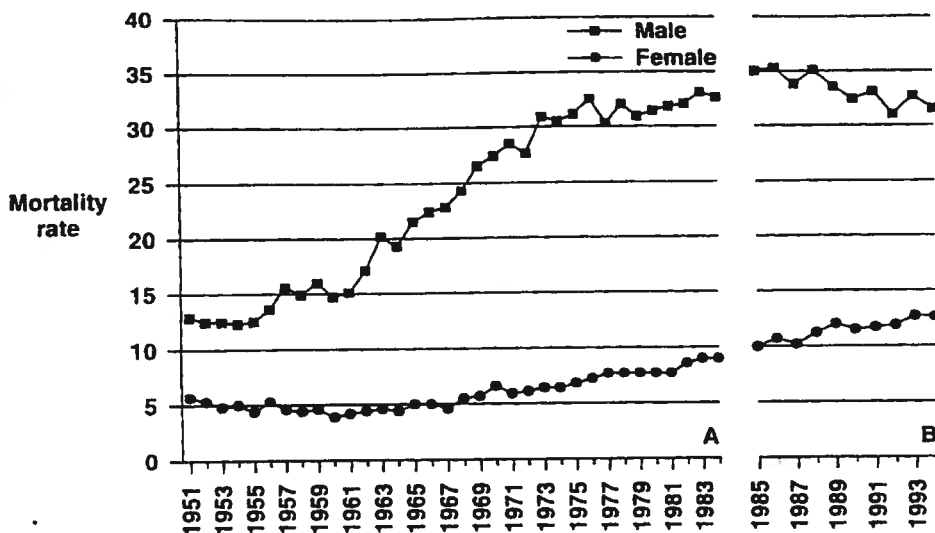
L'Organisation Mondiale de la Santé prévoit que d'ici 2020 (7) la MPOC va passer de la douzième maladie la plus commune à la cinquième. Dans cette perspective, elle va passer de la sixième place en ce qui concerne la mortalité à la troisième place. La raison de cette progression fulgurante (7), s'expliquerait par la diminution de la mortalité due à d'autres pathologies (ex : la diminution des maladies cardiovasculaires dans les pays industrialisés et la baisse des maladies infectieuses dans les pays en développement).

Aussi, cette augmentation s'expliquerait par la hausse du taux de pollution et de la tendance à fumer dans les pays développés. Ainsi, les MPOC occuperont bientôt les échelons supérieurs des maladies les plus importantes sur terre.

Finalement, cette maladie affecte surtout les personnes d'un certain âge. Ce fait, s'explique à cause de la nature lentement évolutive de la MPOC.

1.2.2 Différence hommes-femmes

Figure 2 : Taux de mortalité homme-femme pour la MPOC (33)



Sur la figure 2 on peut observer l'évolution de la maladie. Ainsi la tendance chez les femmes (taux de 17,3/100 000) tend à augmenter et celle des hommes à diminuer, ce qui présuppose que la différence observée sur ce graphique serait due au fait que les hommes (taux de 45/100 000) démontraient par le passé une tendance plus marquée à être fumeur (voir section facteurs de risque, section 1.2.4). Ainsi, ces 2 courbes devraient se joindre prochainement, puisque la tendance est que le taux de femmes fumeuses tend à augmenter (33). En conclusion, il n'existe pas différences liées au sexe.

1.2.3 Pharmacoéconomie

➤ Coût social et économique de la maladie

Cette maladie est un vrai fléau pour notre système de santé. En effet, cette maladie coûte non seulement extrêmement cher au niveau québécois et canadien mais aussi au niveau mondial. Par exemple

chez nos voisins américains, selon des statistiques de 1989 la maladie MPOC a coûté plus de 8 milliards de dollars, dû à une perte de productivité, et à la morbidité et mortalité qui lui sont attribués. À cette somme s'ajoute le coût pour les soins donnés à ces malades. En 1993 si on tient compte uniquement des frais de santé (25) la facture américaine s'élevait à 15,5 milliards de dollars. De ce total, les hospitalisations représentaient les coûts les plus importants avec une facture totale de 6,1 milliards de dollars (25).

Donc, la tendance actuelle serait que les coûts associés à la maladie augmentent d'année en année. Cette ampleur s'expliquerait par le fait général que les populations des pays industrialisés sont vieillissantes et que la maladie s'attaque préférentiellement aux personnes âgées.

Il importe de diviser les coûts selon la sévérité de maladie (0 à III). En effet, plus le niveau d'atteinte est significatif et plus la maladie coûte cher à traiter. Ainsi, un patient dit de niveau II coûte trois fois plus au système de santé qu'un malade de niveau I. Cette différence de coût est due au fait que les malades de niveau II reçoivent plus de traitement (ex : reçoivent de l'oxygène) et sont plus longuement et fréquemment hospitalisés que les patients de niveau I (tableau II).

Tableau II : Temps moyen d'hospitalisation, selon la sévérité de la maladie (25)

Niveau	Temps (jours)
I	3.4 ± 4.2
II	4.2 ± 5.0
III	4.9 ± 3.9

La même tendance se manifeste entre le niveau II et III (les frais double une nouvelle fois) (25). Aussi, il est important de noter que les frais d'hospitalisations représentent le coût le plus important (58%) dans le traitement de MPOC (41).

1.2.4 Facteurs de risques

Les maladies dites MPOC possèdent des facteurs intrinsèques (génétiques) et extrinsèques (environnementaux). La maladie apparaît habituellement lorsque ces 2 types de facteurs interagissent. Il faut noter toutefois, que ce n'est pas tous les fumeurs qui développent une MPOC. Seulement, environ 15% des fumeurs vont développer une MPOC, ce qui suggère une composante génétique (37, 51, 56).

Il existe plusieurs facteurs de risque pour les MPOC mais je ne traiterai ici que des 2 plus importants. Le plus important, est le tabagisme (33, 51, 56) mais, le facteur génétique possède aussi, une valeur non négligeable.

Tabagisme

➤ Tabagisme

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important. Ce facteur peut agir (possède des interactions) sur d'autres facteurs pouvant causer la maladie, ce qui provoque un effet de synergie (10, 38).

La fumée de cigarette provoquerait un relâchement excessif d'élastase dans les poumons ce qui entraîne la destruction des alvéoles (71). Ce phénomène s'expliquerait par le fait que la même fumée stimulerait une forte migration de cellules productrices d'élastase (cellules inflammatoires, ex : neutrophiles) vers les poumons (71). De plus, les oxydants retrouvés dans la composition des cigarettes inactive une partie significative des inhibiteurs de l'enzyme élastase (ex : AAT) ce qui entraîne nécessairement une destruction plus élevée des alvéoles.

Facteurs Hôtes

➤ Facteurs génétiques

Des études sur jumeaux monozygotes montrent une certaine prédisposition à la maladie (56). Ainsi, la population en générale possède 2 gènes *MM* ce qui donne des niveaux d'alpha-1-antitrypsine en excès de 250mg/dL. Plusieurs gènes sont associés aux altérations des niveaux d'alpha-1-antitrypsine (les plus communs sont les gènes Z et S).

Ainsi, une personne ZZ présentera des niveaux d'AAT près de 0 mg/dL ce qui résulte en une emphysème sévère dès la troisième et quatrième décennie, puisque celle-ci n'a pas la possibilité d'inactiver l'effet de l'enzyme élastase (49).

Les personnes *MZ* et *MS* (hétérozygotes) présenteront des niveaux d'AAT qui se situeront entre 50 et 250 mg/dL (niveau intermédiaire). Ici l'expression génique est codominante (5-14% de la population) ce qui explique que le taux d'AAT est moins élevé que chez les homozygotes. Pour cette dernière catégorie de personne, on ne sait toujours pas, si ce fait cause problème (49).

N'oublions pas que le rôle de l'alpha-1-antitrypsine est de protéger les poumons des protéases relâchés par les cellules inflammatoires.

1.3 Suivi des MPOC

1.3.1 Diagnostic de la maladie

Aujourd'hui même avec le progrès médical fulgurant des dernières années, on ne peut toujours pas dépister la maladie avant que celle-ci ait causé quelques dégâts.

Présentement il existe 4 moyens de détection qui sont :

1. le volume d'air contenu dans les poumons
2. l'habileté d'inspirer et expirer l'air des poumons
3. la diffusion des gaz entre le sang et les poumons
4. le niveau de l'O₂ et du CO₂ dans le sang

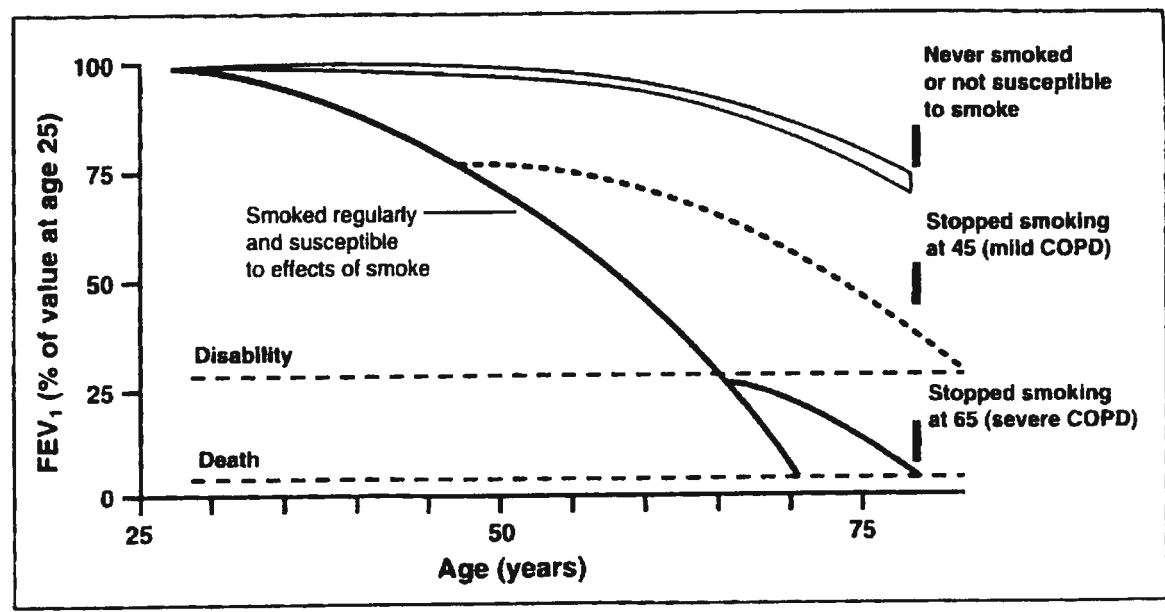
Pour ce faire un spiromètre est nécessaire (48). Cet appareil permet de mesurer plusieurs données qui sont :

- **CVF (FVC)** : «capacité vitale forcée » correspond à la quantité maximale d'air expirée après avoir inhalé le plus profondément possible.
- **VEMS (FEV₁)**: « volume expiratoire maximal en une seconde » est effectué en inhalant le plus profondément possible et en expirant le

plus vite et complètement possible. Le VEMS mesure le volume d'air expulsé pendant 1 seconde (71).

Habituellement, une personne normale perd de 20-30 millilitres par année de son VEMS (à partir de 25 ans). Chez les MPOC (fumeur) cette perte est de 2 à 3 fois plus élevée. Chez un ex-fumeur, le VEMS décroît à la même vitesse qu'un non-fumeur. Toutefois, chez ce dernier, la baisse de VEMS subie lorsqu'il était fumeur est irréversible. Ceci permet d'affirmer que l'effet du tabac est immédiat sur la capacité respiratoire. Ainsi, même après cessation, la capacité pulmonaire ne revient jamais au niveau de celle des non-fumeurs (figure 3). Donc, plus les MPOC progressent, moins la concentration d'air expulsée est importante, (71) ce qui équivaut à dire que la quantité d'air inspiré est moindre que chez une personne normale.

Figure 3: Progression chronologique du VEMS selon le statut de fumeur ou de non-fumeur (19)



1.3.2 Fréquence des exacerbations

Les MPOC sont des maladies chroniques qui affectent les malades à longueur d'année. Néanmoins, cette maladie comporte des exacerbations, c'est-à-dire lorsque le malade subit une infection pulmonaire. Ces périodes d'infections ou exacerbations surviennent en moyenne 2-3 fois par année (39, 52). D'autres études quant à elles proclament une fréquence de périodes aiguës (d'exacerbations) se situant entre 1 et 4 par année (46, 53, 55, 69).

La fréquence de ces périodes d'infection serait reliée en partie au niveau (à la progression) de la maladie. Ainsi les personnes présentant un VEMS faible sont plus susceptibles, de subir un nombre d'exacerbations plus élevé (39, 45).

Cliniquement, il est important de noter qu'il existe plusieurs types d'exacerbations. Selon la classification d'Anthonisen (3) les exacerbations se classent en trois catégories (type 1, 2 et 3). Les facteurs utilisés dans cette classification sont au nombre de trois: la dyspnée, le volume d'expectoration (ou la toux) et la purulence de l'expectoration (tableau III).

Lorsqu'un patient présente une augmentation de ces 3 symptômes, il fait face alors à une exacerbation de type 1. Si plutôt, le patient présente une augmentation de 2 des 3 symptômes alors il souffre d'un type 2. Finalement, si un des symptômes augmente et est jumelé à de la fièvre, frissons ou un malaise général alors, il fait face à un type 3. Il est important de savoir que le type 1, est le type d'exacerbation le plus grave tandis que le type 3 est le moins grave.

Tableau III : Classification des niveaux d'exacerbations selon les symptômes des patients

Exacerbations	Symptômes
Type 1	Augmentation de la dyspnée et Augmentation du volume d'expectoration ou Augmentation de la toux et Augmentation de la purulence de l'expectoration
Type 2	Augmentation de 2 des symptômes mentionnés au type 1
Type 3	Augmentation d'un des symptômes mentionné au type 1 jumelé à de la fièvre, des frissons, ou à un malaise généralisé

1.3.3 Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques sont utilisés pour contrôler les symptômes, réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations et augmenter le niveau de santé. Toutefois, aucun des médicaments suivants ne modifie le déclin à long terme de la capacité pulmonaire.

➤ Broncho-dilatateurs

Comme leurs noms l'indiquent leur but est de dilater les bronches pour augmenter la capacité respiratoire (ex : salbutamol). Ce type de

médicament (7) augmente d'environ 10% la capacité respiratoire et selon la classe peut agir sur le système nerveux sympathique ou cholinergique.

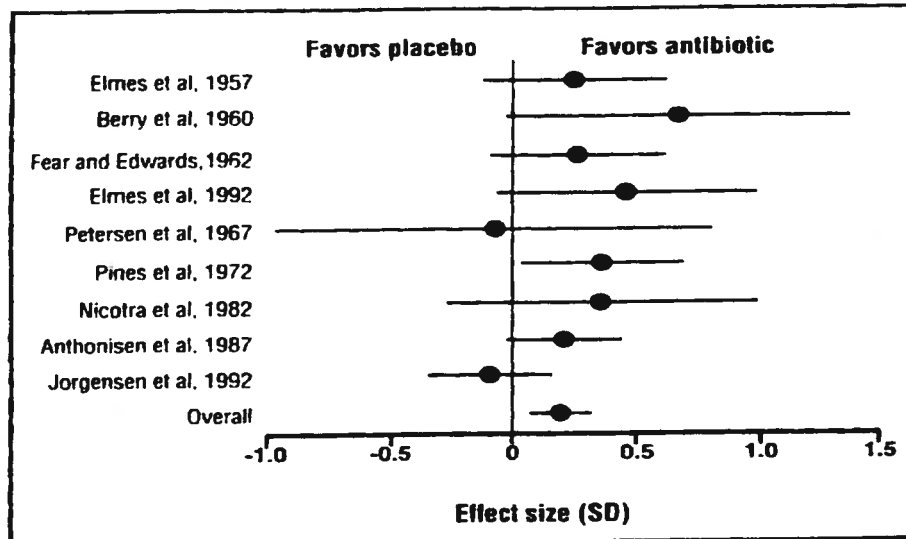
➤ **Glucocorticostéroïdes**

Ces médicaments sont prescrits pour réduire l'inflammation.

➤ **Antibiotiques**

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections. Certains auteurs doutent de leur efficacité puisqu'ils doutent du rôle des bactéries dans la maladie (voir section étiologie, 1.4) (32). Toutefois, selon plusieurs études comme celles présentées à la figure ci-dessous et celle d'Anthonisen, le contraire peut être affirmé (figure 4). Ainsi, selon l'étude d'Anthonisen (3) les patients qui ont reçu un antibiotique démontrent un taux de « guérison » de 68%. Pour ceux ayant reçu un placebo, ce taux n'est que de 55%. Également, il est important de noter, que pour les exacerbations du type I, les antibiotiques démontrent un avantage très significatif par rapport au placebo. Ainsi, lorsqu'un malade souffrant d'une exacerbation du type 1 reçoit un antibiotique, il démontre un taux de guérison de 63% tandis que, s'il reçoit un placebo ce taux n'est que de 43%. De plus, le taux de détérioration est plus du double lorsqu'un patient reçoit un placebo (30,5%) comparativement à 14,3% pour un antibiotique (3).

Figure 4: Meta-analyse des études publiées : placebo vs antibiotiques lors d'infections pulmonaires (50)



Sur cette figure, il apparaît clairement que le fait de recevoir un antibiotique lors d'une infection favorise la rémission. Cette conclusion, permet aussi d'affirmer que les bactéries possèdent un rôle dans la maladie puisque sinon, il n'y aurait pas d'avantage marqué face au placebo (3, 19).

1.3.4 Traitements non pharmacologiques

➤ Oxygène

Pour pallier au mauvais échange gazeux, on prescrit souvent l'utilisation de O₂. Ce traitement a pour effet de restaurer généralement l'oxygène à un niveau normal. Malheureusement cette prescription ne nettoie pas le sang du CO₂ excessif. Avec l'arrêt du tabagisme, l'oxygénothérapie à long terme est le seul traitement à augmenter la survie des patients atteints de MPOC.

1.3.5 Questionnaires de qualité de vie

Tout d'abord, la qualité de vie (15) peut être définie comme la différence entre l'état actuel général de la personne et l'état qu'elle a lors de périodes d'exacerbations. Aujourd'hui la qualité de vie (15) est devenu un élément important de diagnostic, d'évaluation et de planification des traitements. Ainsi, la communauté médicale n'est plus seulement intéressée par le taux de mortalité, de morbidité mais devient de plus en plus concernée par la qualité de vie.

Ainsi, la relation entre les limitations physiologiques (23) et la qualité de vie est généralement basse chez les personnes souffrant de MPOC d'où l'utilité des questionnaires puisqu'ils peuvent apporter de l'information sur le statut du patient.

Il faut noter que ces informations n'auraient pu être obtenues par une évaluation physiologique. En d'autres mots, les questionnaires (ex : St George Respiratory Questionnaire) servent (23, 68, 69) à recueillir de l'information sur la santé en générale du patient.

1.3.6 Suivi hôpital vs domicile

Certaines études démontrent que c'est plus économique de suivre à domicile les personnes affligées par une MPOC plutôt qu'à l'hôpital (6, 17, 44). Suivi à domicile, voulant dire que les malades sont visités par des professionnels à leur domicile (ex : inhalothérapeutes, infirmières, etc.).

Une étude réalisée en Espagne comportant 94 patients (17) démontrait qu'après 1 an de suivi, les patients qui étaient suivis à domicile avaient grandement diminué leurs visites à l'hôpital (tableau IV). Ainsi, la moyenne des visites à l'urgence des patients suivis à domicile était plus

basse que celle de ceux n'étant pas suivis. La même tendance s'observe chez les admissions à l'hôpital et les jours d'hospitalisations.

Tableau IV : Comparaison entre des patients suivis à domicile vs des patients non suivis (17)

	Suivi à Domicile	Non Suivi	Significatif
Visites à l'urgence	0,45 ± 0,83	1,58 ± 1,96	oui
Admissions à l'hôpital	0,5 ± 0,86	1,29 ± 1,7	oui
Séjour à l'hôpital (en jours)	7,43 ± 15,6	18,20 ± 24,55	oui

En terme de dollars, les soins à la maison représentent une économie puisque la dépense la plus importante reste les soins hospitaliers. Ainsi, cette étude a démontrée une économie de 8.1 millions pesetas (voir la section 1.2.3 « pharmacoéconomie ») (17, 41). Juste pour se donner un ordre de grandeur, uniquement aux États-Unis, on a enregistré en 1995 500 000 hospitalisations dues aux MPOC (59)

1.4 Étiologie

1.4.1 Pathogènes respiratoires et leurs rôles dans la maladie

Tout d'abord, il faut comprendre que ce n'est pas la bactérie qui cause la maladie. Aussi, il est important de noter que la MPOC altère les mécanismes de défense non spécifiques (cils, mucus) ce qui confère

un avantage aux bactéries. Ainsi, lors d'une infection virale chez un patient, elles peuvent proliférer. En effet, l'infection virale vient également diminuer les mécanismes de défense non spécifiques, qui sont déjà affaiblis par la MPOC. En d'autres mots, c'est comme si une porte s'ouvrait à elles et en atteignant un nombre assez élevé, elles provoqueraient une exacerbation.

Néanmoins, on peut se poser la question suivante : est-ce que les bactéries sont bel et bien capables de causer des exacerbations? La réponse n'est aujourd'hui toujours pas claire (63). Ainsi, des bactéries pathogènes sont isolées dans des expectorations seulement dans une proportion de 40-60% (2, 46, 54). Toutefois, plusieurs auteurs semblent croire que oui (26, 27, 31, 42, 44). En effet, un large pourcentage de patients (27) ne peut fournir un spécimen d'expectoration adéquat. Aussi, selon une étude comportant 121 patients, 65,3% démontrait une prédominance bactérienne (59). Selon quelques études (4, 26, 54, 60, 63) le reste des exacerbations seraient de nature virale (20 – 50%) ou dues à des bactéries atypiques (5 – 20%, ex : *Chlamydia pneumoniae*).

Le rôle des bactéries serait le suivant (69) : ces dernières provoqueraient une réaction immunologique chez le malade. Ainsi, le système immunitaire du patient provoquerait un relâchement continu de médiateurs inflammatoires. Donc, l'infection persistante résulterait dans l'inflammation des bronches et cela aurait pour conséquence, le déclin des fonctions pulmonaires. Ainsi, pour combattre l'infection, les neutrophiles sécrètent des enzymes (ex: élastases) et des produits oxydants toxiques qui peuvent endommager les cellules pulmonaires et aussi augmenter la production de mucus.

Donc, ce phénomène crée un cercle vicieux. Ainsi, les lésions provoquées par le système immunitaire lors du combat contre l'infection provoque des nouveaux sites de colonisation pour les bactéries (42).

Les 3 sortes de bactéries le plus souvent associées avec les exacerbations sont *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Streptococcus pneumoniae* (2, 11, 12, 20, 26, 43, 46, 63) (figure 5).

Figure 5: Fréquence de pathogènes respiratoires isolés entre 1983 et 1996 (35)

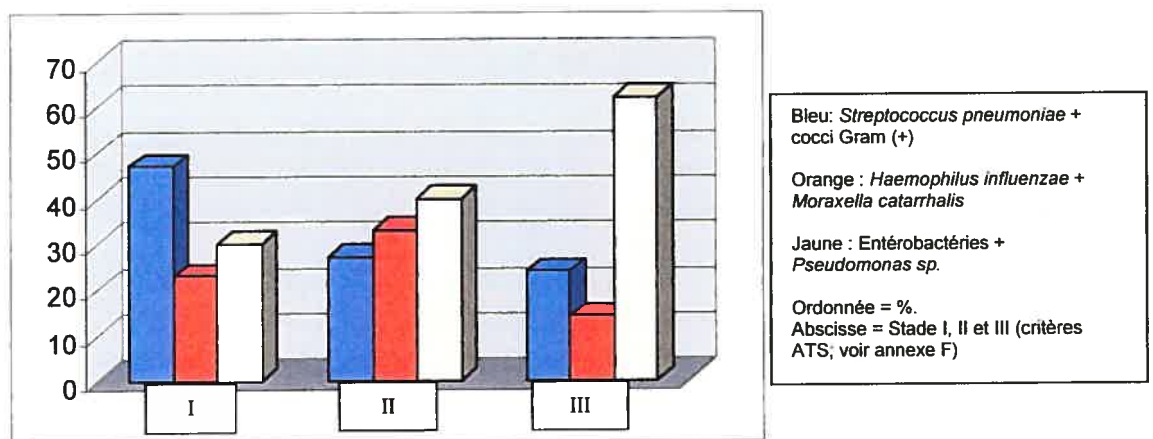
	1983- 1989	1990- 1996	P value
	(n=1560)	(n=7697)	
<i>H influenzae</i>	584	2.951	NS
<i>H parainfluenzae</i>			
<i>S pneumoniae</i>	318	1.191	↓ < 0.0001
<i>M catarrhalis</i>	130	973	↑ < 0.0001
Enterobacteriaceae	177	522	NS

From Leeper KV, Jones AM, Tillotson G: The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1997;112:21S. Used with permission.

Néanmoins, chez les patients avec un VEMS < 50 % de la valeur prédite, on retrouve souvent des bâtonnets Gram négatif (dans une proportion de 29,4 % du temps) (63, 71). Lorsque le VEMS est < 35 % de la valeur prédite, les bâtonnets Gram (-) correspondent à 63% de toutes les bactéries isolées (6, 16). Donc, les pathogènes impliqués dans cette maladie changent avec la progression de la maladie (14). En

d'autres mots, pour les personnes présentant un VEMS plus petit que 50% de la valeur prédite, leur risque d'être colonisé par des bactéries Gram (-) plus virulentes augmente **(16, 40)** (figure 6). Ainsi, plus la fonction pulmonaire se dégrade et plus le risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* augmente **(40, 57)**.

Figure 6 : Type de Bactéries (%) selon la sévérité des MPOC **(16)**



1.4.2 Problématique

Donc, après ce survol de la littérature sur les différents aspects reliés aux maladies pulmonaires obstructives chroniques, quel était le but de mon projet de maîtrise?

Mon projet de maîtrise porte sur un ensemble de maladies qui affligent un pourcentage non négligeable de la population canadienne âgée de 60 et plus. Le projet d'étude sur les MPOC s'oriente sur les maladies respiratoires chroniques qui augmentent le travail respiratoire et affectent grandement la capacité des alvéoles à oxygéner le corps et, par le fait même, la qualité de vie des patients.

Au Québec, la composante microbiologique de cette maladie n'a pas encore été bien caractérisée, de sorte qu'elle coûte très cher aux contribuables. Souvent, les médecins se fient aux résultats provenant de sources extérieures (ex : études américaines). Or, le traitement peut s'avérer moins efficace sur les patients montréalais puisqu'il faut prendre en considération les caractéristiques géographiques de l'affection. Peut-être qu'au Québec la bactérie *Streptococcus pneumoniae* est plus virulente dans le cadre de cette maladie que chez nos voisins du sud.

Ainsi, mon étude cherche à caractériser la flore microbienne de la MPOC affligant bon nombre de Québécois, et donc, elle permettra je l'espère de modifier les schémas thérapeutiques proposés pour notre province.

1.4.3 Défis à relever

Les défis à relever sont multiples. Ainsi, nous espérons que cette étude puisse être capable d'évaluer si un antibiotique donné est plus efficace qu'un autre pour combattre une infection chez les patients atteints de MPOC sévère. Idéalement, la communauté médicale devrait en être informée le plus rapidement possible pour que les malades puissent profiter de la recherche.

Aussi, un des défis serait non seulement de trouver un antibiotique plus efficace, mais aussi un antimicrobien qui espace le plus possible les épisodes aigus de la maladie. Ainsi l'avantage immédiat au niveau du malade est que ce dernier subira moins d'exacerbations, donc moins d'hospitalisations ou de traitements d'antibiotiques. Cette baisse de traitements permet d'augmenter le temps nécessaire à l'apparition de

résistances. Ainsi, les microbes étant moins souvent exposés aux antimicrobiens, l'incidence des résistances devrait diminuer.

Donc, mon projet de maîtrise comporte 2 aspects très importants c'est-à-dire les **MPOC** et les **antibiotiques**. Voici donc ci-dessous une section qui porte sur le deuxième aspect, c'est-à-dire les antibiotiques.

1.4.4 Antibiorésistance

Les antibiotiques, ces médicaments qui lors de leurs découvertes (environ il y a 60 ans) ont révolutionné l'art de la médecine se retrouvent aujourd'hui avec un avenir beaucoup plus sombre. En effet, « la cible » de ces substances microbiennes a « appris » à répliquer. Aujourd'hui, la communauté médicale fait face à un grave problème qui est celui de l'inefficacité des antibiotiques à combattre une infection (66).

Ainsi, depuis l'adoption des antibiotiques par le corps médical, la résistance microbienne n'a cessé de progresser. De nos jours, il est rare de rencontrer une espèce bactérienne qui n'est pas partiellement résistante à différents antibiotiques. Par exemple, le genre staphylocoque au cours de la deuxième Guerre mondiale a commencé à démontrer de la résistance aux pénicillines et cela seulement 5 ans après le début de leurs utilisations (34).

Voici une énumération des principales causes de l'apparition des résistances bactériennes :

- l'utilisation répandue des antibiotiques (humaine, animale et agricole)
- l'application incomplète des mesures de prévention des infections

- la mobilité des populations humaines et le commerce international (30)
- le nombre élevé de bactéries dans un cycle infectieux
- le temps court d'une génération (évolution rapide)
- le taux intrinsèque de mutation ($1 * 10^3$ éléments) (36)

De nos jours en agriculture pour prévenir les infections et favoriser la croissance, on donne des doses importantes d'antibiotiques par année à un animal. Aussi le fait d'arroser les arbres fruitiers et les légumes d'antibiotiques favorise l'apparition de résistances. (34).

De plus, le fait qu'aujourd'hui notre planète ne représente plus qu'un village planétaire (ex : les voyages, le commerce international), il devient facile d'ouvrir de nouvelles terres de colonisation pour les bactéries qui se retrouvent par exemple sur nos aliments. Donc, si ces bactéries sont résistantes, elles vont se propager dans le nouvel environnement. Ce qui est encore plus alarmant, c'est qu'elles peuvent éventuellement transmettre cette résistance aux populations bactériennes non-résistantes, par l'entremise, par exemple, de plasmides (34, 36, 66).

Aussi, un autre facteur majeur est la prescription d'antibiotiques pour des situations ne les nécessitant pas (18, 66). Ce dernier point est particulièrement important pour les personnes souffrant de MPOC, car 75% des prescriptions totales d'antibiotiques le sont pour des infections pulmonaires (18).

Finalement, il existe principalement 3 types de résistances aux antibiotiques qui sont :

1. La neutralisation des antibiotiques

L'hydrolyse enzymatique. Dans ce type de résistance les bactéries possèdent des enzymes protecteurs qui ont comme rôle de désactiver un antibiotique (ex : β -lactamases) (62).

2. Les mutations ou camouflage de la cible

L'antibiotique ne peut se lier à sa cible puisque celle-ci a été modifiée grâce à une mutation (62).

3. La surexpression des pompes à reflux

Ces variants des pompes membranaires expulsent l'antibiotique hors de la bactérie plus rapidement qu'il diffuse dans le microorganisme. Ainsi, l'antibiotique ne se retrouve jamais à une dose bactériostatique ou bactéricide dans la bactérie (62).

En ce qui concerne les résistances, les MPOC représentent une population à risque. Propice, puisqu'à chaque exacerbation, on leur prescrit un antibiotique et qu'en moyenne chaque malade a 1 à 4 exacerbations annuellement (3, 21, 46, 53, 55, 69).

1.4.5 Familles d'antibiotiques utilisées vs l'infection

Différentes familles d'antibiotiques sont utilisées pour combattre les infections chez les MPOC tout simplement dû au fait que plusieurs pathogènes sont impliqués dans la maladie. Voici les différentes classes d'antibiotiques utilisées pour combattre les infections pulmonaires :

➤ **Bêta-lactames** (ex : pénicilline, ampicilline, amoxicilline)

Mécanisme : Le mécanisme d'action de ces antibiotiques interfère avec le processus de synthèse de la paroi bactérienne (61). Ces antibiotiques agissent comme des pseudo substrats et bloquent le site actif de la transpeptidase. Ceci empêche les liaisons croisées des chaînes de peptides dans la couche de peptidoglycane de se faire (11, 61). Alors, la bactérie devient susceptible à la lyse lors de changements de pressions osmotiques. Cet effet s'avère habituellement bactéricide.

➤ **Macrolides** (ex : clarithromycine, érythromycine)

Mécanisme : Ces antibiotiques agissent comme inhibiteurs de la synthèse des protéines en ciblant différentes étapes en relation avec les ribosomes. En d'autres mots, ils se lient de façon réversible à la composante 23S de la sous unité ribosomale 50S. Ainsi, ils bloquent la réaction de translocation de la chaîne polypeptidique ce qui interfère avec la synthèse de protéines bactériennes (11, 61). Ces antimicrobiens sont généralement bactériostatiques.

➤ **Quinolones** (ex : ciprofloxacine, levofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine)

Mécanisme : Les quinolones prennent comme cible l'ADN gyrase, une topoisomérase de type II. Cette enzyme est essentielle pour la réplication, recombinaison et réparation de l'ADN. Certaines autres quinolones (plus récentes) inhibent plutôt les topoisomérases de type IV. En d'autres mots les quinolones inhibent l'ADN gyrase bactérienne en se fixant au complexe ADN-gyrase et en créant des perturbations au niveau de la transcription et de la séparation du chromosome lors de la division, de la réparation et (61) de la réplication du matériel génétique bactérien (61). Le résultat s'avère à être du type bactéricide.

➤ **Sulfamides** (ex : trimethoprim-sulfamethoxazole)

Mécanisme : Ces produits bloquent le cycle de synthèse de l'acide folique bactérien à différentes étapes. Ainsi les sulfamides inhibent la modification de l'acide *p*-aminobenzoïque en dihydrofolate. Donc, cette inhibition d'acide folique ultimement empêche la synthèse d'ADN bactérien (73). Cet effet est bactériostatique.

1.4.6 Classification des antibiotiques

Présentement il existe une classification d'antibiotiques(13). La subdivision des antibiotiques se fait souvent selon l'historique des antibiotiques (les plus anciens = ligne 1) mais aussi selon leur spectre d'activité. Ainsi par exemple un antibiotique de première ligne ne présentera pas le même spectre d'activité, qu'un antibiotique de troisième ligne.

Dans la littérature, les patients MPOC recevant un antibiotique de troisième ligne présentent moins souvent d'exacerbations. Ce fait est important puisqu'une étude réalisée par Destache (13) a démontrée que les antibiotiques dits de troisième ligne (ex: azithromycine, ciprofloxacine), sont associés à un nombre inférieur d'hospitalisations et à un temps libre d'infection plus long (voir section 1.4.7). Ainsi, un antibiotique de première ligne (ex : amoxicilline, érythromycine) démontre un taux d'échec de 19%, contre 16% pour un antibiotique de deuxième ligne (ex : cefuroxime) et finalement de 7% pour un antibiotique de troisième ligne (10).

Si on interprète ces dernières informations du point de vue pharmacoéconomique, selon une étude faite par Pechère (47), ce ne sont pas les antibiotiques qui coûtent le moins (souvent les antibiotiques de première ligne) qui sont nécessairement les plus efficaces et les plus

économiques. En effet, selon cette étude, le premier traitement est très important puisque c'est sur le résultat de celui-ci qu'on décidera de donner ou pas un deuxième traitement. Ainsi, si on évite un traitement complémentaire (deuxième dose ou hospitalisation), on vient alors de baisser les coûts associés à la maladie (47). En d'autres mots, il vaut mieux donner dès le départ un antibiotique un plus dispendieux, mais plus efficace lors du traitement des périodes aiguës. Ainsi, on sauvera un certain nombre d'hospitalisations. Il ne faut pas oublier que les coûts des antimicrobiens sont dérisoires par rapport aux coûts d'une hospitalisation.

1.4.7 Période libre d'exacerbation

La période libre d'infection peut se définir comme la période entre 2 épisodes aigus (épisode aigu = exacerbation). Ceci équivaut au temps qui s'est écoulé entre 2 périodes où le malade n'a pas reçu des antibiotiques pour combattre un pathogène pulmonaire. Comme Destache le préconise, (13) les antibiotiques de troisième ligne semblent plus efficaces à empêcher une rechute (2). Ce fait pourrait s'expliquer par le principe que ces antibiotiques possèdent un spectre d'activité large. Ce spectre engloberait plus de pathogènes respiratoires, ce qui expliquerait l'efficacité supérieure.

En conclusion, la différence d'efficacité entre les différentes lignes d'antibiotiques seraient due à une différence au niveau du spectre d'activité des différents antimicrobiens.

1.4.8 Objectifs de l'étude

En terminant, l'objectif de l'étude peut se résumer dans la phrase suivante : une étude épidémiologique évaluant les implications des

épisodes infectieux chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques.

Cette phrase peut se subdiviser en 3 aspects qui sont : des aspects microbiologiques, cliniques et finalement, des aspects pharmacoéconomiques. Voici donc, une liste exhaustive des sous-objectifs de cette étude, selon qu'ils font partie d'une des 3 catégories mentionnées ci-dessus.

1.4.9 Objectifs microbiologiques

1. Évaluer l'épidémiologie des microorganismes retrouvés dans notre cohorte de patients
2. Évaluer la relation entre l'étiologie bactérienne et la fonction pulmonaire (ex : VEMS)
3. Évaluer la sensibilité des microorganismes face à plusieurs antibiotiques

1.4.10 Objectifs cliniques

1. Évaluer l'efficacité de chaque antibiotique dans le traitement d'une phase aiguë de la maladie
2. Évaluer l'intervalle entre 2 périodes aiguës selon l'antibiotique prescrit
3. Évaluer les conséquences d'échec au traitement (hospitalisation, mortalité)

1.4.11 Objectifs pharmacoéconomiques

1. Évaluer les aspects pharmacoéconomiques de l'usage d'antibiotiques dans le traitement des phases aiguës.
2. Évaluer le coût par patient atteint de la maladie (antibiotiques, médicaments, hospitalisations, procédures médicales)

Chapitre 2 – Méthodologie

2.1 Recrutement des patients

- Origine des patients

Un total de 102 patients souffrant de MPOC, soit d'emphysème, de bronchite obstructive chronique ou des deux simultanément, ont pris part à cette étude.

Tous les participants de l'étude étaient atteints de MPOC à un niveau de sévérité de type II ou III (tableau I).

- Mode de recrutement

Le recrutement des patients pour cette étude a été effectué en se basant sur les deux critères suivants : le niveau de maladie (type II ou III) et sur la capacité des patients à répondre aux questionnaires de qualité de vie.

La sélection des patients était aléatoire. Une rencontre avec les patients sélectionnés était organisée dans le but d'expliquer le projet. Si le patient acceptait le protocole, un formulaire de consentement lui était présenté.

Lors de la première rencontre avec un patient (temps 0), une expectoration initiale était recueillie. Cette dernière avait pour objectif de

révéler si les voies respiratoires du participant étaient colonisées par des microorganismes potentiellement pathogènes. Aussi, une infirmière et un inhalothérapeute effectuaient quelques tests de fonctions pulmonaires (saturométrie, VEMS et carboxyhémoglobine) et remplissaient avec le participant les questionnaires de qualité de vie de départ.

- Formulaires de consentement

Pour cette étude, un formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont fut utilisé lors de l'enrôlement des patients et des agents de soins. Pour une copie du formulaire utilisé voir l'annexe A.

2.2 Protocole expérimental

Pendant un an et demi les patients participant à cette étude ont suivi le protocole suivant :

1. Le patient devait avertir son infirmière dès qu'il notait une détérioration de sa condition pulmonaire (augmentation de l'essoufflement, de la toux ou de la quantité d'expectoration).
2. Avant de commencer un traitement antibiotique, le patient devait fournir une expectoration (**spécimen pré-exacerbation**).
3. Le patient devait remplir les questionnaires sur la qualité de vie.
4. Le patient devait fournir un deuxième échantillon d'expectoration à la fin du traitement antibiotique, soit 2 à 5 jours après le dernier comprimé (**spécimen post-exacerbation**).
5. Le patient devait avertir son infirmière s'il était hospitalisé.

Si je schématise ces étapes à l'aide d'une figure et d'un tableau fictifs, on obtient (figure 7; tableau V):

Figure 7 : Exemple d'une année de suivi pour un patient fictif

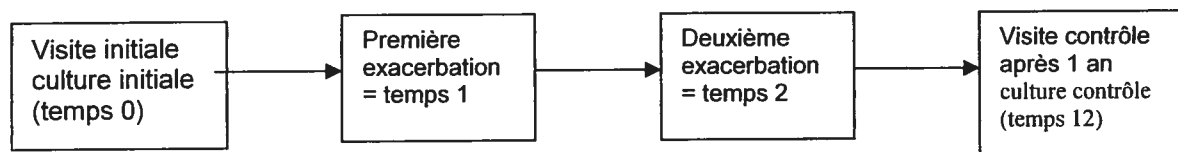


Tableau V : Exemple des évènements selon les différents temps pour notre exemple fictif

Temps	Évènements
0	Culture initiale Tests respiratoires (VEMS, SAO ₂ , HBCO) Questionnaires
1	Culture pré exacerbation + questionnaires pré exacerbations Culture post exacerbation + questionnaires post exacerbations
2	Culture pré exacerbation + questionnaires pré exacerbations Culture post exacerbation + questionnaires post exacerbations
12	Culture contrôle Tests respiratoires (VEMS, SAO ₂) Questionnaires

Un service de navette était en charge d'acheminer les spécimens en moins de 24 heures au département de microbiologie de l'HMR.

2.3 Base de données

Toutes les données recueillies sur les patients étaient emmagasinées dans une base de données gérée par un programme informatique. Cette base de données a été créée spécialement pour ce projet et on y amassait toutes les données pertinentes pour le suivi des patients. On y retrouvait par exemple les médicaments et antibiotiques reçus par les patients lors de périodes aiguës, les dates des exacerbations, etc.

Du point de vue microbiologique on notait principalement :

- 1) Le nombre d'exacerbations par patient.
- 2) Le type et le nombre de microorganismes retrouvés dans les cultures.
- 3) Les résistances bactériennes (antibiogrammes).
- 4) La réussite ou l'échec du traitement antimicrobien.
- 5) La corrélation entre le Gram et la culture microbienne.

2.4 Traitement des échantillons (expectorations)

Lors de la réception d'un échantillon, la première chose à effectuer après l'identification du spécimen, était de noter l'aspect macroscopique de l'expectoration. En général, plus une expectoration est dotée d'une couleur foncée, plus elle est chargée en microorganismes (58). Cet examen macroscopique déterminait la qualité de l'échantillon, c'est-à-dire s'il s'agissait d'un spécimen respiratoire (représentatif) ou buccal (non représentatif).

Voici les 5 aspects macroscopiques possibles :

1. Aspect salivaire : l'échantillon contient de salive uniquement.
2. Aspect muco-salivaire : l'échantillon contient de la salive en prédominance mais il y a aussi présence de mucus.
3. Aspect mucoïde : l'échantillon contient du mucus liquide en prédominance et une apparence translucide.
4. Aspect muco-purulent : l'échantillon contient du mucus liquide en prédominance habituellement de couleur jaune-vert.
5. Aspect purulent : l'échantillon contient du mucus solide.

Habituellement, les aspects mucoïde, muco-purulent et purulent révèlent des échantillons représentatifs des voies respiratoires inférieures.

Suivant cet examen macroscopique, un ensemencement sur des géloses spécifiques (voir systématique bactérienne) était réalisé à partir de la portion la plus purulente ou muqueuse de l'échantillon.

2.5 Examen microscopique (expectorations)

L'étape de validation du spécimen était maintenant entreprise.

- **Frottis**

Pour vérifier la validité d'un spécimen, un frottis sur lame était effectué.

Après la fixation du spécimen, le frottis était alors soumis à une coloration de Gram.

- Spécimens valables vs non-valables

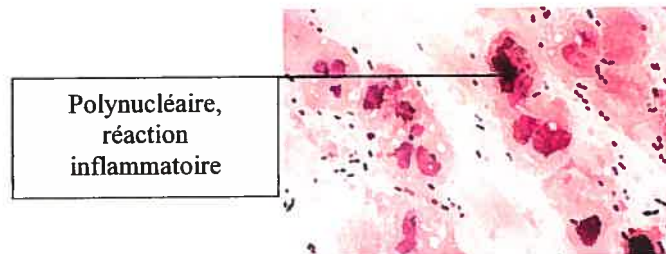
Un examen microscopique à faible grossissement (100X) était entrepris afin d'avoir une vue globale de la surface du frottis et de localiser les champs les plus représentatifs. On désigne ici des endroits du frottis où il y avait le plus grand nombre de cellules polynucléaires, de macrophages ou des cellules cylindriques combinés au plus petit nombre de cellules squameuses. En effet, la présence de cellules polynucléaires, de macrophages ou de cellules cylindriques indique une réaction d'inflammatoire dans cet organe. La réaction inflammatoire représente une défense naturelle du corps humain lorsque celui-ci doit livrer un combat à des envahisseurs externes (tableau VI et figures 8 et 9).

Lorsqu'un champ dit représentatif était trouvé sur un frottis, un décompte des cellules polynucléaires et une recherche de macrophages et de cellules cylindriques était effectuée. S'il y avait présence soit de macrophages, soit de cellules cylindriques dans l'échantillon, alors ce dernier était valable d'emblée (même s'il présentait moins que 25 polynucléaires).

Tableau VI : Les différents patrons qu'on peut obtenir lors d'un examen microscopique à faible grossissement à partir du frottis d'un spécimen (validité du spécimen)

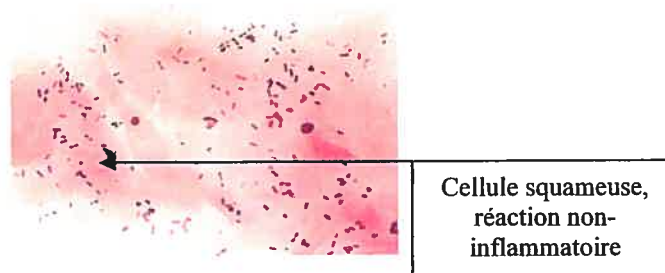
Patrons	Validité
> 25 polynucléaires < 25 cellules squameuses	valable
> 25 polynucléaires > 25 cellules squameuses	valable
Présence de macrophages ou cellules cylindriques	valable
< 25 polynucléaires < 25 cellules squameuses	non valable
< 25 polynucléaires > 25 cellules squameuses	non valable

Figure 8 : Exemple d'un spécimen valable. Frottis présentant des cellules polynucléaires : indices d'une réaction inflammatoire (75)



Polynucléaire,
réaction
inflammatoire

Figure 9 : Exemple d'un spécimen non-valable. Frottis représentant uniquement des cellules squameuses : indices d'une réaction non-inflammatoire (75)



Cellule squameuse,
réaction non-
inflammatoire

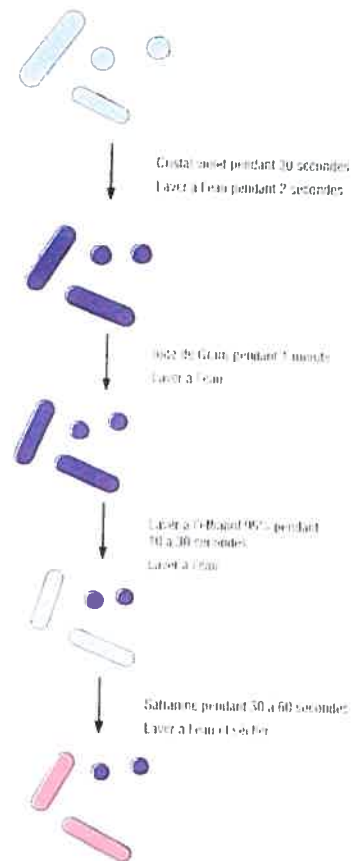
- Recherche de prédominance bactérienne

Toujours lors de l'examen microscopique, une fois l'observation du frottis à faible grossissement terminée, ce même frottis était soumis à une coloration de Gram et examiné à plus fort grossissement soit (1000X). À cette étape, on cherchait à savoir si une morphologie bactérienne était en prédominance dans le spécimen. Si tel était le cas, le type de bactéries (ex : bacilles Gram (-), cocci Gram (+) en amas, etc.) était noté dans le but de le retrouver sur les cultures et d'établir une relation entre la prédominance au Gram et la culture effectuée. Lorsque la coloration de Gram révélait la présence d'une ou de deux morphologies bactériennes, il y avait alors prédominance. Si, au contraire, on était en présence d'une flore bactérienne, c'est-à-dire trois morphologies différentes ou plus, on ne pouvait parler alors de prédominance.

- Représentation schématique de la coloration de Gram

La coloration de Gram consiste en une coloration dite différentielle, c'est-à-dire qui utilise deux colorants.

Figure 10 : Représentation schématique de la coloration de Gram (74)



Voici les étapes de cette coloration :

1. Tout d'abord, les bactéries sont soumises au violet de cristal qui est un colorant basique.
2. Ensuite, la préparation est traitée à l'iode de Gram. Ce dernier agit comme mordant en augmentant les interactions entre les cellules et le colorant pour que la cellule soit plus fortement contrastée.
3. Le frottis est alors décoloré avec de l'éthanol 95%. Cette étape engendre l'aspect différentiel. Cette étape permet d'extraire les

lipides (lipopolysaccharides) de la paroi, ce qui amène une augmentation de la perméabilité et permet au violet cristal de ressortir des bactéries Gram (-). À l'inverse, les bactéries Gram (+), puisqu'elles possèdent peu de lipides pariétaux, ne se décolorent pas.

4. Enfin, le frottis est contre coloré à la safranine. Cette étape permet de recolorer les bactéries Gram (-) qui avaient été décolorées à l'étape précédente. Les bactéries Gram (+) ne sont pas affectées à cette étape puisqu'elles sont déjà colorées.

2.6 Systématique bactérienne

- **Géloses utilisées**

Comme il a été mentionné précédemment, à la réception d'un échantillon, à partir de celui-ci, un frottis et un ensemencement sur 3 géloses spécifiques étaient réalisés. La gélose au sang (GS, Quélab, Canada), la gélose/isovitalex (Iso, Quélab, Canada) et une gélose MacConkey (Mac, Quélab, Canada) étaient utilisées pour l'ensemencement.

Les GS et Iso sont des milieux dits enrichis c'est-à-dire qu'ils contiennent des facteurs de croissance complexes et permettent ainsi la croissance des bactéries fastidieuses. Ces géloses étaient utilisées afin d'obtenir la croissance de presque tous les types de bactéries. Il est à noter que le genre *Haemophilus* croît sur le milieu Iso et non sur les milieux GS et Mac, et les milieux GS, Iso et Mac ne permettent pas la croissance des mycobactéries.

La gélose MacConkey (Quélab, Canada) est un milieu dit différentiel c'est-à-dire un milieu qui permet la distinction entre différents types de bactéries selon certaines caractéristiques biologiques (ici, la

dégradation du lactose). Elle était utilisée pour inhiber la flore microbienne à cocci Gram positif. Ainsi, seuls les bacilles Gram (-) peuvent y pousser.

- **Culture**

Les géloses GS et Mac étaient incubées à 37°C pendant 24 heures et les géloses Iso, à 37°C avec CO₂ pendant 24 heures. Après incubation, une recherche sur ces géloses des germes qui prédominaient au Gram était entreprise, dans le but d'obtenir une corrélation entre la prédominance au Gram et la culture.

- **Identification bactérienne**

Pour identifier de quels types de microorganismes étaient composés les cultures obtenues, une coloration de Gram était d'abord réalisée pour déterminer la morphologie des bactéries. Ensuite, on complétait l'identification par un ensemble de tests morphologiques et biochimiques qui permettent de caractériser et identifier une espèce bactérienne (voir tableau VII). Lorsque l'identification révélait la présence de pathogènes, un antibiogramme était alors entrepris. S'il y avait seulement des bactéries non-pathogènes, la culture représentait alors une flore microbienne normale et l'échantillon était non-valable.

Tableau VIII : Tableau présentant les différents tests de la systématique bactérienne utilisés pour l'identification des bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les spécimens des voies respiratoires inférieures

pathogènes/estés	morphologie	Gram	catalase	oxydase	désoxycholate	slide	coagulase	turazolide	bacitracine	novobiactine	optochin	BEM	NaCl	céfinase	MC disk	X	V	XV	
<i>Enterobacteriaceae</i> sp	variable	bâtonnet -		-															
<i>Haemophilus influenzae</i>	col beige	coccobacille -												+/-			-	-	+
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	col beige	coccobacille -												+/-			-	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	col blanche	dicocci -												+/-					
<i>Pseudomonas</i> sp.	gris métallique	bâtonnet -																	
<i>Staphylococcus aureus</i>	col blanche	cocci + en amas	+				+	S	R										
<i>Staphylococcus coagulase (-)</i>	col blanche	cocci + en amas	+				-	S	R	S									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	col alpha-hémo	dicocci +	-								S	-	-						
non-pathogènes	morphologie	Gram	catalase	oxydase	désoxycholate	slide	coagulase	turazolide	bacitracine	novobiactine	optochin	BEM	NaCl	céfinase	MC disk	X	V	XV	
<i>Neisseria</i> sp.	col jaune	dicocci -			+							R	+						
<i>Enterococcus</i> sp.	col blanc-gris	cocci + en chaînes																	
<i>Micrococcus</i> sp.	col blanche	cocci + en amas	+						R										
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	col blanche	cocci + en amas	+/-						S										
<i>Streptococcus viridans</i>	col alpha-témo	cocci + en chaînes	-									R	-						

Légende : Symboles		Signification	
+	+, +/-	résultat positif	résultat positif
-	-	résultat négatif	résultat négatif
R	R, S, L	Résistant	sensible, limite
S	facteurs X, XV, V, (+) (-)	Croissance	pas de croissance

Aussi, à l'étape d'identification bactérienne, trois autres techniques ont été utilisées : le Vitek, les galeries API et le test de filamentation.

- **Vitek**

Le Vitek (bioMérieux, États-Unis) est un instrument complètement automatique, qui permet l'identification des bactéries et des levures grâce à des tests biochimiques qu'il performe par lui-même (figure 11).

Le Vitek consiste en un spectrophotomètre qui est relié à un ordinateur possédant une base de données bactériennes. L'appareil fonctionne à l'aide de petites cartes munies de plusieurs cupules dans lesquelles se trouvent les réactifs déshydratés nécessaires pour différentes réactions biochimiques. Une carte est inoculée avec la suspension bactérienne à identifier, ce qui réhydrate les réactifs dans les cupules et déclenche les réactions biochimiques. La carte est introduite dans le Vitek et le spectrophotomètre lit à 450 nm chacune des cupules. Avec le résultat de chaque cupule, l'ordinateur établit un profil bactérien et par le fait même, identifie la bactérie. Dans cette étude, le Vitek était utilisé pour l'identification des bâtonnets Gram (-) et des levures présentant une filamentation négative (voir section test de filamentation).

Figure 11 : Vitek (bioMérieux, États-Unis) : appareil de laboratoire médical, servant à identifier les microorganismes grâce à un système informatisé de spectrophotométrie et de réactions biochimiques (76)



Le Vitek dans ce protocole était utilisé dans le cadre d'identification de bâtonnets Gram (-).

- **Galleries API**

Le principe des galeries API (bioMérieux, États-Unis) ressemble à celui du Vitek à l'exception qu'elles ne comportent pas de spectrophotomètre ni de système informatisé (figure 12). À l'instar du Vitek, les galeries sont munies de microtubes contenant les substrats déshydratés nécessaires pour permettre que des réactions biochimiques aient lieu, lors de l'inoculation avec la suspension bactérienne à identifier. Après une période d'incubation, les réactions biochimiques se révèlent par des virages colorés spontanés. Certaines réactions nécessitent l'ajout de réactifs. Chaque réaction, selon sa couleur, son intensité, la production de bulles, etc., est traduite par un chiffre. L'ensemble des chiffres obtenus pour une galerie correspond à un code qui, retrouvé dans une base de données, identifie le microorganisme. Dans cette étude, les

galleries API étaient utilisées pour l'identification des entérobactéries et des autres bacilles Gram (-) non-fastidieux. Les galleries étaient aussi employées pour les levures dont l'identification au Vitek n'était pas concluante. Il existe plusieurs types de galleries API selon le microorganisme à identifier. Les galleries API 20 E servaient à l'identification des entérobactéries et des autres bacilles Gram (-). Pour les levures, les galleries API « yeast identification » étaient utilisées.

Figure 12: Galerie API (bioMérieux, États-Unis) : technique de laboratoire médical, permettant d'identifier les microorganismes à l'aide de séries de réactions biochimiques correspondant à un code d'identification (76)



- **Test de filamentation**

Le test de filamentation permet d'identifier *Candida albicans* rapidement. Si ce dernier est absent de la culture, le test indique à tout le moins la présence d'un autre type de levures. Son principe est le suivant: à l'aide d'un écouvillon, on ajoute la levure à identifier à 1 ml de sérum de cheval. Après une incubation de 2 à 4 heures, dans un bain-marie à 37 °C, grâce au microscope (en contraste de phase), on note la formation (ou l'absence) d'hyphes. S'il y a présence d'hyphes, alors on

est en présence de *C. albicans*. À l'inverse s'il n'y a pas d'hyphes, une levure autre que *C. albicans* est présente.

2.7 Antibiogrammes

Un antibiogramme fut réalisé sur chaque microorganisme pathogène identifié dans les spécimens d'expectoration. Un antibiogramme se définit comme étant la détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques.

Il existe plusieurs techniques pour effectuer un antibiogramme. Dans cette étude nous avons utilisé la technique de Kirby-Bauer, la technique de Steers et également la technique de microdilution en plaques. Les techniques de Kirby-Bauer et de Steers furent utilisées pour effectuer un suivi chronologique de nos patients. Ainsi, les antibiogrammes furent effectués pour être ensuite enregistrés dans notre base de données. Ainsi un intervenant (ex : infirmière) pouvait voir de façon chronologique les différents pathogènes ayant infecté un patient ainsi que leurs antibiogrammes respectifs.

La technique de Steers fut utilisée pour tous les pathogènes sauf pour les genres *Haemophilus* et *Streptococcus*. Pour ces deux derniers genres, nous avons plutôt utilisé la technique de Kirby-Bauer. Cette technique fut utilisée respectivement sur gélose BHI pour le genre *Haemophilus* et sur gélose au sang pour le genre *Streptococcus*.

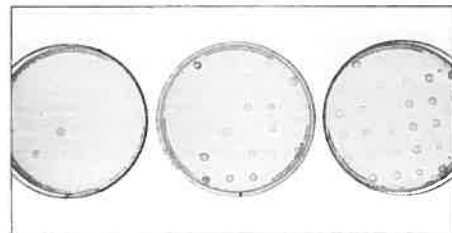
Pour les résultats d'antibiogrammes qui apparaissent dans ce mémoire, nous avons utilisé la méthode Steers pour tester une multitude d'antibiotiques sur les bactéries du genre *Pseudomonas* et sur les bactéries du type bacilles Gram (-). La méthode de microdilution en

plaques fut utilisée pour tester l'espèce bactérienne *Streptococcus pneumoniae*.

La technique de Steers (figure 13) consiste à inoculer une ensemble de géloses contenant chacune une concentration d'antibiotique précise. Par exemple, pour l'antibiotique gatifloxacine on inocule 8 boîtes contenant chacune une concentration décroissante de cet antibiotique (de 64 mcg/ml à 0,5 mcg/ml). On répète cette même opération pour tous les antibiotiques que l'on veut tester. Après une incubation d'une nuit à 37°C, on observe, s'il y a eu (ou pas) croissance bactérienne sur la gélose.

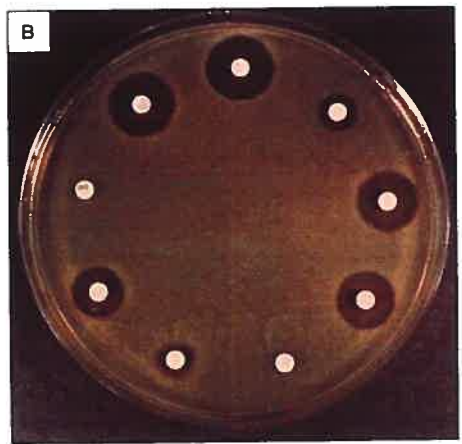
Cette technique permet donc de déterminer la CMI (concentration minimale inhibitrice). Cet acronyme se définit comme la plus petite concentration d'un antibiotique prévenant une croissance visible du pathogène. En d'autres mots, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique.

Figure 13 : Méthode de Steers: technique de laboratoire médical, permettant d'établir le profil de sensibilité, d'une bactérie face à plusieurs antibiotiques (75)



La technique de Kirby-Bauer (figure 14) quant à elle consiste à ensemencer une gélose où l'on a déposé plusieurs disques d'antibiotiques. Après une incubation d'une nuit à 37°C, la mesure des zones d'inhibition (en mm) autour de chaque disque est effectuée. Grâce à une charte catégorisant l'étendue de la zone d'inhibition, on peut conclure que la bactérie testée est sensible, résistante ou limite pour chaque antibiotique testé.

Figure 14 : Méthode de Kirby-Bauer : technique de laboratoire médical, permettant d'établir le profil de sensibilité, d'une bactérie face à plusieurs antibiotiques (75)



Finalement, la technique de microdilution en plaques consiste à distribuer l'inoculum bactérien dans une série de cupules (en plaques) contenant chacune une concentration d'antibiotique précise. Ainsi, chaque souche de *Streptococcus pneumoniae* fut exposée à 8 différentes concentrations d'un même antibiotique. Il est important de noter que cette technique se réalise en milieu liquide (bouillon de sérum de cheval lysé).

Cette méthode permet tout comme la méthode Steers de calculer la CMI. Elle est indiquée par la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique et où aucune croissance n'est visible.

Les antibiotiques testés pour chaque pathogène sont énumérés à l'annexe C.

2.8 Conservation des spécimens

Tous les pathogènes ont été congelés dans une solution Brucella (1 ml). A l'aide d'un écouvillon, on obtenait un bouillon possédant un MacFarland (≥ 3). Après numérotation, les tubes contenant les pathogènes respiratoires étaient conservés à -80°C .

2.9 Aspects cliniques

Pour déterminer les résultats face aux traitements administrés aux patients, le barème suivant fut utilisé (tableau VIII).

Tableau VIII : Barème utilisé pour déterminer le succès ou l'échec clinique

Barème	Interprétation
Succès (guérison)	Amélioration symptomatologique à au moins 80% et retour au niveau de santé de base initial
Amélioration	Amélioration symptomatologique à au moins 50%. Retour à au moins 50% du niveau de santé de base initial
Échec ou nécessite un deuxième traitement	Non-amélioration symptomatologique. Retour à moins de 50% du niveau de santé de base initial

Éradication / Non Éradication

Aussi comme nous étions intéressés à savoir si un antibiotique enrayait complètement le pathogène qui était présent lors d'une période d'infection, nous avons calculé le taux d'éradication et celui de l'éradication présumée.

L'éradication pouvait être déterminée lorsqu'on avait une culture pré-exacerbation et une culture post-exacerbation pour une même période. Ainsi, s'il n'y avait plus de pathogènes dans la culture post-exacerbation, on concluait à une éradication.

Puisque le nombre total de périodes où l'on avait la culture pré et post-exacerbation était faible, on a décidé de calculer l'éradication présumée (voir point 3.3.1 et 3.3.2). Cette dernière était déterminée lorsqu'on ne possédait pas la culture pré et post infection d'une même période. Par exemple on n'avait que la culture post-exacerbation. Cette donnée nous

permet de tracer un portrait global des résultats aux exacerbations que nos patients ont subi. Toutefois, ces résultats doivent être analysés avec précautions puisqu'ils sont présumés et donc, ils peuvent ne pas correspondre parfaitement à la réalité.

On conclut en une **éradication présumée** lors de l'observation d'un des 3 cas suivants:

1. Lorsqu'on a la culture pré et post et que le résultat avec la thérapie (voir tableau VIII) est une guérison ou une amélioration.
2. Lorsqu'on n'a pas la culture pré ni post mais que le résultat avec la thérapie est une guérison.
3. Lorsqu'on n'a pas la culture pré mais on a la culture post et que celle-ci ne présente aucun pathogène. De plus, le résultat avec la thérapie doit être une guérison ou une amélioration.

Réciproquement, on parle de **non éradication présumée** lors de l'observation d'un des cas suivants :

1. Lorsque le résultat avec la thérapie est une guérison mais il y a un pathogène présent dans la culture post-exacerbation.
2. Lorsque le résultat avec la thérapie est un échec et on a les 2 cultures.
3. Lorsque le résultat à la thérapie est un échec ou décès et que nous n'avons aucune culture.
4. Lorsque le résultat à la thérapie est une amélioration mais il y a un pathogène dans la post-culture.
5. Lorsque le résultat à la thérapie est une amélioration mais on n'a pas la culture post-infection.

6. Lorsque le résultat à la thérapie est une amélioration mais on n'a aucune culture.

2.10 Tests statistiques

Les différences (ou écarts) entre les différents (ou les divers) types d'antibiotiques, quant à leur pourcentage de réussite / échec étaient évalués par des tests de chi carré (X^2). La valeur en jours de la période de rémission entre les différentes classes d'antibiotiques a été évaluée grâce à des tests de la loi normale réduite (Z).

Une valeur de probabilité de $p < 0,05$ était considérée comme un résultat significatif pour tous les tests utilisés.

2.11 Questionnaires

Plusieurs questionnaires ont été utilisés dans cette étude. Tous avaient comme but de mesurer certains aspects de la qualité de vie du malade. Ainsi, au temps 0 et 12 (début de l'étude; après un an de suivi) 5 questionnaires différents devaient être remplis.

Aussi, au début et à la fin de chaque infection des questionnaires sur la détresse psychologique, le support social et les activités quotidiennes devaient être remplis. Chaque questionnaire donnait un résultat qui mesurait la qualité de vie du patient à un moment donné.

Malheureusement, l'interprétation de ces questionnaires n'était pas complétée au moment de l'écriture de ce mémoire.

Chapitre 3 – Résultats

3.1 Introduction

Tout d'abord les 102 patients ayant participé à cette étude ont été suivis d'avril 2001 à décembre 2002. Cette durée représente un total de 1259 mois de suivi ce qui représente un suivi moyen de 12,34 mois par patient.

Il est important de noter que 6 (5,88%) des 102 patients ont abandonné la recherche avant même que les tests initiaux aient pu être administrés.

3.2 Caractéristiques démographiques

Les tableaux IX à XII présentent les différentes caractéristiques démographiques de notre cohorte.

Tout d'abord, notre cohorte était composée de 102 patients. Sur ces 102 patients, le ratio entre les femmes et les hommes est de 2,1 / 1.

Sur 102 patients, uniquement 73 (71,57%) ont complété l'étude. Un taux de 28,43% (29 patients) n'a pas complété l'étude.

Tableau IX : Caractéristiques des patients ayant participé à cette étude

Caractéristiques	Nombre de patients (%)
Total de patients	102 (100,00)
Patients ayant complété l'étude	73 (71,57)
Patients n'ayant pas complété l'étude	14 (13,73)
Décès	15 (14,70)
Femmes	69 (67,65)
Hommes	33 (32,35)
Avec pathologie cardiaque	53 (52,00)
Sans pathologie cardiaque	49 (48,04)

3.2.1 Age

Le tableau X dresse le portrait d'une caractéristique majeure des maladies pulmonaires chroniques : l'âge. Il est en effet important de noter que notre cohorte est composée de personnes d'un âge assez avancé, puisque plus de 90% des patients ayant participé à l'étude sont âgés de 61 ans et plus.

De plus, on voit que notre cohorte est composée de personnes très malades puisque plus de la moitié en plus de souffrir de MPOC sont également atteintes d'une pathologie cardiaque. Une autre donnée probante de cette dernière affirmation est le taux de décès est assez élevé. En effet, il est près de 15% (voir tableau IX).

Tableau X : Caractéristiques de l'âge des patients ayant participé à cette étude

Âge moyen	73,5 ans
Âge minimum	41 ans
Âge maximum	95 ans
Étendue	54 années
40-60 ans	9 patients (8,82 %)
>61	93 patients (91.17%)

3.2.2 VEMS

Cette donnée a tout d'abord été uniquement mesurée chez 67 patients. La moyenne était de 35% (valeur prédite). La médiane quant à elle était égale à 32%.

Le tableau XI illustre la distribution du VEMS des patients lors de leur enrôlement dans l'étude. Il est important de noter que plus de 85% des patients montraient un VEMS très bas (<50%).

Cette donnée est importante puisqu'elle va permettre de vérifier s'il existe une corrélation entre une baisse de VEMS et le nombre d'exacerbations que chaque patient a subi lors de cette étude.

Ce VEMS bas confirme donc, qu'on a suivi une population qui est atteinte d'une MPOC sévère (VEMS < 50%).

Tableau XI : Distribution du VEMS lors de l'enrôlement des patients

VEMS moyen	35%
Médiane	32%
<50%	57 patients (85,1%)
50 – 85%	10 patients (14,9%)

3.2.3 VEMS (temps 12)

Après un an de suivi, le VEMS était encore une fois mesuré chez les patients pour pouvoir suivre son évolution. Évidemment, on était intéressé de savoir, s'il existait une corrélation entre l'évolution du VEMS et du nombre d'exacerbations subies lors de l'année de suivi.

Cette donnée a été uniquement mesurée sur un total de 40 patients. Elle était mesurée une fois la première année de suivi franchie. La moyenne était de 37,18%. La médiane, quant à elle, était égale à 32%.

Le tableau numéro XII illustre la distribution du VEMS des patients lors du temps 12. Il est important de noter que 80% des patients montraient un VEMS très bas (<50%) et que la majorité des patients ont subi une baisse du VEMS au cours de leur années de suivi (23/ 40 patients).

Tableau XII: Distribution du VEMS au temps 12 (après 1 an de suivi)

VEMS moyen	37%
Médiane	32%
<50%	32 patients (80,0%)
50 – 85%	8 patients (20,0%)

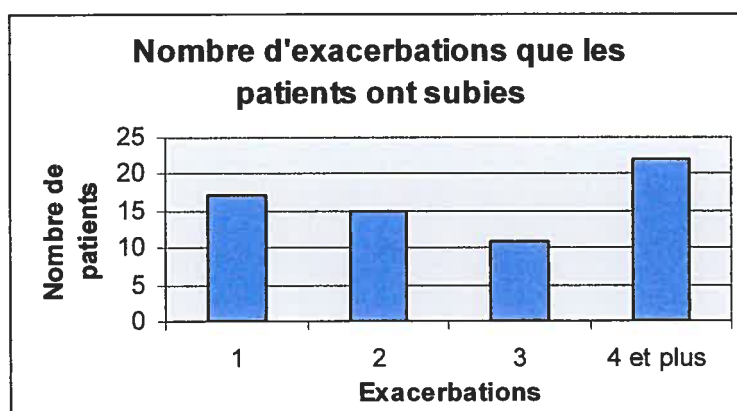
Encore une fois ici, même si le VEMS moyen est un peu plus élevé que le VEMS à l'enrôlement, il confirme le fait, que notre cohorte est atteinte d'une MPOC sévère.

3.2.4 Nombre d'exacerbations

Par la suite, comme notre cohorte est atteinte d'une MPOC sévère, on s'est intéressé au nombre d'exacerbations que chaque patient a eu et au nombre d'entre-elles qui se sont soldées par une hospitalisation.

Ainsi entre avril 2001 et décembre 2002, les 102 patients ayant participé à cette étude ont subi un total de 219 exacerbations. Ce chiffre représente une moyenne par patient de 2,15. De plus, 65 des participants ont subi au minimum 1 exacerbation lors de cette de période. En d'autres mots, 62,73 % de tous les patients ont subies au moins 1 exacerbation. La figure 15 montre clairement le nombre d'exacerbations que chaque patient a subi lors de cette étude.

Figure 15 : Distribution du nombre de périodes d'infections subies par chaque patient



De plus, 22 patients ont subi 4 exacerbations et plus ce qui suggère encore une fois, le fait qu'on a affaire à une population atteinte d'une MPOC avancée.

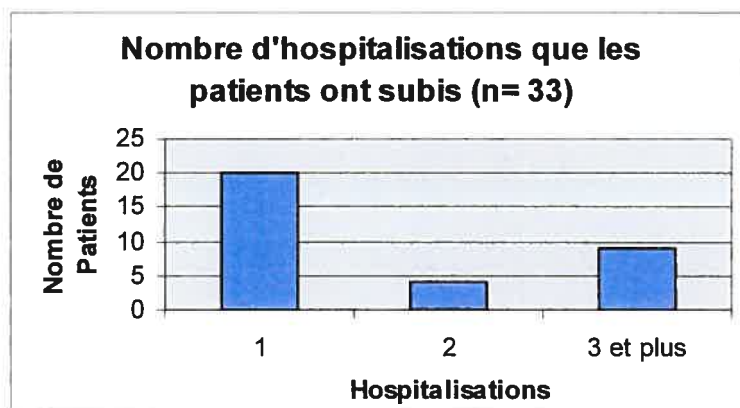
3.2.5 Nombre d'hospitalisations

Du nombre total d'exacerbations que les patients ont eues, 60/219 (27,40%) d'entre-elles ont nécessité une hospitalisation.

Ce nombre représente une moyenne de 0,59 hospitalisation / patient. Toutefois, ce total n'est dû qu'à 33 participants. En d'autres mots, seulement 32,35 % de tous les patients ont été hospitalisés au moins 1 fois.

La figure 16 montre clairement le nombre d'hospitalisations que chaque patient a subi lors de cette étude.

Figure 16 : Distribution du nombre d'hospitalisations subies par chaque patient :



Ces données sur les hospitalisations sont importantes, puisque ce point s'avère à être le plus important, au niveau de la question pharmacoéconomique des MPOC (41).

3.3 Étiologie bactérienne (éradication)

Ensuite, nous nous sommes demandés quels micro-organismes étaient les plus souvent associés avec des périodes aiguës de la maladie dans notre cohorte.

Le tableau XIII et la figure 17 montrent les différents pathogènes qui ont été isolés dans les 432 spécimens d'expectoration que nos patients ont fournis. Il est important de noter que les 3 genres les plus souvent isolés furent le genre *Pseudomonas* avec (20%), suivi des bactéries bâtonnets Gram (-) (17%) et finalement le genre *Staphylococcus* (15%).

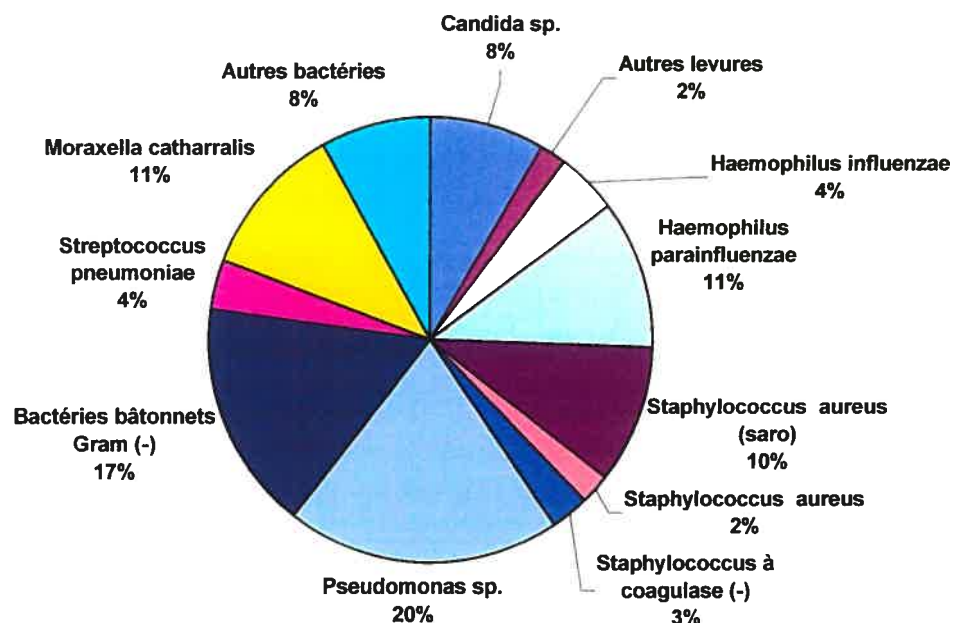
Ces chiffres, viennent encore confirmer que notre cohorte est très malade puisque la majorité des pathogènes isolés sont liés à un VEMS bas (16,40).

Tableau XIII : Les différents microorganismes isolés dans les échantillons d'expectoration

Microorganismes	Total
<i>Candida sp.</i>	21
Autres levures	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	11
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	27
<i>Staphylococcus aureus (saro)</i>	25
<i>Staphylococcus aureus</i>	6
<i>Staphylococcus à coagulase (-)</i>	7
<i>Pseudomonas sp.</i>	50
Bactéries bâtonnets Gram (-)	42
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9
<i>Moraxella catharralis</i>	28
Autres bactéries	20
Total	251

Figure 17 : Distribution des pathogènes isolés chez les patients faisant partie de la cohorte

Distribution des pathogènes chez les MPOC



3.3.1 Éradication

Ensuite, comme on sait désormais que nos patients sont très malades nous nous sommes posés la question suivante : l'antibiotique utilisé lors de périodes aiguës en plus de guérir le patient, éradiquait-il bel et bien les pathogènes respiratoires ?

Mais pour pouvoir parler d'éradication, il fallait une culture pré et post-infection pour une même période. En effet, c'est le seul moyen de savoir si le pathogène retrouvé dans la culture pré-exacerbation ne se retrouve

pas dans la culture post-exacerbation. La culture post-exacerbation devait être complètement dénuée de pathogènes pour pouvoir confirmer l'éradication.

Les cultures pré et post-infections ont été obtenues 73 fois sur les 219 exacerbations étudiées. Ce chiffre ne représente que 33% des exacerbations totales d'où le fait d'avoir calculé une éradication présumée (voir plus bas).

Sur ces 73 périodes d'exacerbations complètes, il y a eu éradication du pathogènes dans 46 (63%) cas, tandis que 27 (37%) se sont soldées par une non-éradication.

Le tableau XIV trace un portrait des faits énumérés ci-dessus.

Tableau XIV : Résultats de l'éradication

Total des périodes d'exacerbations	Périodes d'exacerbations où les cultures pré et post (%) sont disponibles	Éradication (%)	Non-Éradication (%)
219	73 (33%)	46 (63%)	27 (37%)

3.3.2 Éradication présumée

Étant donné que le total de périodes d'infection complète avec culture pré et post est faible, nous avons décidé de calculer le taux d'éradication présumée (voir le point 2.9 (Aspects cliniques,

Éradication/Non-Éradication) pour les critères d'interprétation de l'éradication présumée).

Ainsi, si on tient compte des définitions présentées au **point 2.9**, sur 219 périodes d'infections, 119 se sont soldées par des éradications (54% du temps)

Non Éradication (présumée)

Réciproquement, sur 219 périodes d'infections, 91 se sont soldées par des non éradications (42% du temps).

Autres

Finalement, 9 des 219 périodes d'infection n'ont pas requis l'usage d'antibiotiques (4% du temps).

Le tableau XV dresse un résumé des faits énumérés ci-dessus.

Tableau XV : Résultats de l'éradication présumée

Total des périodes d'exacerbations	Éradication (%)	Non-Éradication (%)	Autres (%)
219	119 (54,34%)	91 (41,55%)	9 (4,11%)

3.3.3 Présence de pathogènes dans les différentes cultures

Par après, on a voulu analyser la qualité des spécimens d'expectoration recueillis. De plus, il fallait vérifier si l'échantillon représentait bel et bien un spécimen pulmonaire. Il était également indispensable de vérifier le nombre moyen de pathogènes présents dans les spécimens d'expectorations.

Cultures du temps 0 et 12 (157 cultures)

Le tableau XVI montre les différents résultats obtenus pour les échantillons de contrôle, c'est-à-dire les échantillons de départ et du temps 12. Donc, sur 157 échantillons, uniquement 51 (32,5%) étaient valides. Lorsque le spécimen provenait bel et bien des voies respiratoires inférieures, dans 64,7% du temps un pathogène ou plus était(ent) présent(s).

Tableau XVI : Résultats obtenus dans les expectorations de contrôle et de départ

	Incapable d'expectorer	Valide	Non valide
Nombre de spécimens (157)	66 (42,0%)	51 (32,5%)	40 (25,5%)
Nombre de pathogènes retrouvé		0 : 18 (35,3%) 1 : 23 (45,1 %) 2 : 9 (17,6%) 3 : 1 (2,0%)	0 : 24 (60,0%) 1 : 13 (32,5%) 2 : 3 (7,5%)
Présence de pathogènes (%)		64,7%	40,0%

Pré-infection (170 cultures)

Le tableau XVII montre les différents résultats obtenus pour les échantillons dits de pré-infections. Sur 170 cultures, plus de 81% (139/170) étaient valides. Dans 74,8% du temps, un pathogène ou plus était présent lorsque le spécimen provenait bel et bien des poumons

Sur ces 170 cultures de pré-infection, 164 fois le patient fut capable de fournir une culture pré-infection.

Tableau XVII : Résultats obtenus dans les expectorations de pré-infections

Cultures (164)	Valides (139) 84,8%	Non valides (25) 15,2%
Nombre de pathogènes retrouvés dans la culture	0: (35) 25,2%	0: (19) 76,0%
	1: (86) 61,9%	1: (6) 24,0%
	2: (15) 10,8%	2: (0) 0%
	3: (3) 2,2%	
Présence de pathogènes (%)	74,8%	24,0%

Post-infection (98 cultures)

Le tableau XVIII montre les différents résultats obtenus pour les échantillons dits de post-infection. Sur 98 cultures, plus de 66% (65/98) étaient valides. Dans 50,8% du temps, un pathogène ou plus était présent lorsque le spécimen provenait bel et bien des voies respiratoires inférieures.

Sur 98 cultures post-infection, 97 fois le patient fut capable de fournir une culture post-infection. Dans 1 cas, le patient était incapable d'expectorer.

Tableau XVIII : Résultats obtenus dans les expectorations de post-infections

Cultures (97)	Valides (65)	Non valides (32)
	67,0%	33,0%
Nombre de pathogènes retrouvé dans la culture	0: (32) 49,2%	0: (20) 62,5%
	1: (22) 33,9%	1: (12) 37,5%
	2: (10) 15,4%	2: (0) 0%
	3 : (1) 1,5%	
Présence de pathogènes (%)	50,8%	37,5%

Différence entre les cultures pré-exacerbation et post-exacerbation

La différence entre la présence de pathogènes entre les cultures pré et post-exacerbations lorsqu'elles sont valides, est de 24,1%. Cette différence s'avère significative par des tests statistiques de (X^2) (11,61 > 3,84). Ceci s'avère à être très significatif ($p < 0,001$).

Ce résultat permet d'affirmer que les antibiotiques lorsqu'ils sont prescrits, jouent bel et bien un rôle dans l'éradication des pathogènes respiratoires.

3.3.4 Concordance Gram–culture

Par la suite, nous nous sommes posés la question suivante : Existe-t-il une concordance suffisamment élevée entre le Gram et la culture? Cette question est très importante puisque la coloration de Gram est la première étape du diagnostic lors de la réception d'un spécimen. Cette méthode doit représenter une forte proportion de ce qui est retrouvé en culture puisque le Gram est souvent utilisé comme résultat préliminaire.

Ce résultat préliminaire sert en outre souvent dans le choix de l'antibiotique qui sera prescrit au patient.

Ainsi, la concordance entre le Gram et la culture permet de constater, que l'on retrouve le même genre bactérien observé au microscope et en culture. Ici, on était intéressé à connaître le pourcentage de concordance entre l'observation microscopique et la culture.

Dans 66,4% des cas, on a retrouvé une concordance. Dans 13,9% des cas, il y avait non concordance. Enfin, dans 19,7% des cas, une autre situation a été observée. Par exemple, les cas où le patient a été dans l'incapacité d'expectorer et celui où un Gram n'a pas été effectué. Ces données sont résumées dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Concordance entre le Gram et la culture

Résultat	Nombre d'échantillons (%)
Concordance	287 / 432 (66,4)
Non concordance	60 / 432 (13,9)
Autre situation	85 / 432 (19,7)

3.3.5 Prédominance

Il était également essentiel de déterminer si un pathogène est présent dans un échantillon en majorité ou en quantité limitée. Il a été possible de répondre à cette question grâce au calcul de la prédominance.

Le nombre d'échantillons où il y avait présence de pathogènes est de 204. Ceci revient à dire que 47,2% (204/432) du temps un pathogène était présent. La prédominance indique que la bactérie observée au

Gram ou retrouvée sur la culture est plus nombreuse que les autres bactéries.

Dans 74,0 % des cas, il y avait prédominance à la fois au Gram et à la culture. Dans 8,8% des cas, il y avait prédominance de la culture mais non au Gram. Finalement dans 17,2 % des cas, il n'y avait pas de prédominance claire au Gram, mais il y avait présence d'un pathogène à la culture, sans toutefois être en prédominance. Ces données sont résumées au tableau XX.

Tableau XX : Comparaison entre la prédominance au Gram et à la culture

Résultat	Nombre d'échantillons (%)
Prédominance au Gram et à la culture	151 / 204 (74,0)
Prédominance uniquement à la culture	18 / 204 (8,8)
Présence de pathogènes sans prédominance	35 / 204 (17,2)

3.3.6 Sensibilité

Par la suite, comme nous savons que les antibiotiques jouent un rôle important dans le traitement des MPOC, nous avons voulu déterminer quel antibiotique était le plus efficace contre les pathogènes retrouvés le plus fréquemment dans notre cohorte.

Comme on a suivi une cohorte de patients malades, il est normal que les bactéries testées par la méthode de Steers furent le genre *Pseudomonas* et les bactéries du type bâtonnet Gram (-) (37% du total).

Le tableau XXI nous trace un portrait de ce que l'on a obtenu.

Tableau XXI : Résultats des résistances et des CMI 90 testées par méthode de Steers, sur les bactéries du type bâtonnets Gram (-) et du genre *Pseudomonas*

Antibiotiques	Sensible/Intermédiaire (%)	Résistant (%)	CMI 90 (µg/ml)
Ceftriaxone	58,5	41,5	≥ 64
Levofloxacin	76,9	23,2	8
Ceftazidime	95,1	4,9	8
Gatifloxacin	79,3	20,7	16
Moxifloxacin	73,2	26,8	16
Ciprofloxacin	81,7	18,3	4
Cefuroxime	12,2	87,8	≥ 64
Tobramicine	84,2	15,8	≥ 64
Imipenem	93,9	6,1	8
Timentin	95,1	4,9	32
Pip-Tazo	96,3	3,7	32

On peut observer que c'est la pipéracilline-tazobactame qui nous donne le meilleur résultat. Aussi, on peut voir que les antibiotiques les plus souvent prescrits, c'est-à-dire les quinolones, présentent une part de pathogènes sensibles ou intermédiaires égale à 77,8% (voir la section 3.4 « Efficacité Clinique »).

Connaissant nos résultats de résistance pour les différents antibiotiques nous nous sommes demandés quelle était la concentration minimale inhibitrice de chaque antibiotique qui empêchait la croissance de 90%

de tous les pathogènes testés. Les différents résultats sont présentés également au tableau XXI.

L'antibiotique présentant la CMI 90 la plus basse est la ciprofloxacine (4 µg/ml).

De plus, comme la littérature proclame que la bactérie *Streptococcus pneumoniae* est la bactérie retrouvée le plus souvent chez les patients MPOC, nous avons également testé sur cette bactérie, une batterie d'antibiotiques, cette fois-ci par la méthode de microdilutions en plaques (2, 11, 12, 20, 26, 43, 46, 63). Toutefois, comme on a isolé un nombre très limité de *Streptococcus pneumoniae* (4% du total) (voir tableau XIII), nos résultats sont peu probants.

Le tableau XXII nous trace un portrait de ce que l'on a obtenu.

Tableau XXII : Résultats des résistances et des CMI 90 testées par la méthode de microdilutions en plaques, sur les souches de l'espèce *Streptococcus pneumoniae*

Antibiotiques	Sensible/Intermédiaire (%)	Résistant (%)	CMI 90 (µg/ml)
Pénicilline	100,0	0,0	≤ 0,06
Clindamycine	100,0	0,0	≤ 0,06
Azithromycine	83,3	16,7	8
Clarithromycine	83,3	16,7	4
Ciprofloxacine	75,0	25,0	8
Gatifloxacine	100,0	0,0	1
Levofloxacine	100,0	0,0	2
Moxifloxacine	100,0	0,0	0,25
Ceftriaxone	100,0	0,0	≤ 0,06
Cefprozil	100,0	0,0	0,25
Telithromycine	100,0	0,0	0,25

On peut observer que plusieurs antibiotiques présentent 100% de sensibilité (sensible/intermédiaire). Aussi, on peut voir que les antibiotiques les plus souvent prescrits, c'est-à-dire les quinolones, présentent une part de pathogènes sensibles ou intermédiaires égale à 93,8% (voir la section 3.4 « Efficacité Clinique »).

Encore une fois, nous nous sommes demandé quelle était la concentration minimale inhibitrice de chaque antibiotique qui empêchait la croissance de 90% de tous les pathogènes testés. Les différents résultats sont présentés également au tableau XXII.

L'antibiotique présentant la CMI 90 la plus basse est la pénicilline, la clindamycine et la ceftriaxone ($\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$).

3.4 Efficacité clinique

Tel que mentionné en introduction, les antibiotiques ont été prouvés comme étant une composante clef du traitement de périodes aiguës d'exacerbations chez les MPOC. De plus, comme notre population malade est sujette à subir plusieurs exacerbations et donc plusieurs traitements antimicrobiens, nous nous y sommes intéressés.

Ainsi, un total de 333 prescriptions d'antibiotiques a été répertorié lors de cette étude. La distribution de ce nombre est présentée au tableau XXIII. Il est important de noter que la famille des quinolones représente à elle seule presque 60% des prescriptions totales.

Tableau XXIII : Proportion de prescription de chacune des familles d'antibiotiques utilisés

Famille d'antibiotiques	Proportions (%)
Bêta-lactamines	17,12%
Macrolides	14,11%
Quinolones	59,46%
Sulfamidés	2,40%
Autres	6,41%

Les taux de résolution clinique (guérison / amélioration) à la fin de la thérapie antimicrobienne est de 69,18%. Ce taux s'explique par les données présentées au tableau numéro XXIV.

Les critères d'interprétations du succès clinique se retrouvent au tableau VIII.

Il est à noter que le tableau XXIV ne comporte que 318 prescriptions. Ce nombre ne correspond pas au total de prescriptions. En effet, les prescriptions d'antibiotiques de 24 heures et moins ont été exclues du calcul suivant.

Tableau XXIV : Résultats obtenus (guérison / échec) selon les familles d'antibiotiques utilisés

Antibiotiques / résultat	Guérison	Améliorati on	Échec	Total	% réussite
Bêta-lactamines	17	9	22	48	54,17
Macrolides	21	4	19	44	56,82
Quinolones	82	66	48	196	75,51
Quinolones respiratoires	42	39	25	106	76,42
Sulfamidés	3	3	2	8	75,00
Autres	13	2	7	22	68,18
Grand total	136	84	98	318	69,18
%	42.77%	26.42%	30.82%		
antibiotiques (excluant les quinolones)	54	18	50	122	59,02%

NB :

Les quinolones respiratoires utilisées dans cette étude furent : la moxifloxacine, la gatifloxacine et la levofloxacine.

De plus, nous avons cherché à savoir quelle famille d'antibiotiques était la plus efficace. Nous voulions aussi déterminer si la différence

d'efficacité entre les familles était significative. Comme les quinolones étaient les plus efficaces (tableau XXIV), nous avons voulu les comparer aux autres familles grâce à des tests de statistiques.

Les résultats des tests statistiques (X^2) entre les quinolones et les autres antibiotiques sont détaillés au tableau XXV.

Les quinolones démontrent une différence significative par rapport à l'ensemble de tous les autres antibiotiques. Aussi, lorsqu'on compare les quinolones aux autres familles, ces dernières montrent encore une fois une différence significative par rapport aux bêta-lactamines et aux macrolides.

Également, il n'existe pas de différence significative entre les quinolones respiratoires (76,42%) et la ciprofloxacine (74,44%).

Tableau XXV : Tests statistiques de X^2 qui comparent l'efficacité entre les différents antibiotiques

	Variation entre quinolones et autres antibiotiques en %	significatif
Quinolones vs total (excluant quinolones)	16,49%	significatif $p \leq 0,01$
Quinolones vs Bêta-lactamines	21,34%	significatif $p \leq 0,01$
Quinolones vs Macrolides	18,69%	Significatif $p \leq 0,025$
Quinolones vs Autres	7,73%	non significatif
Quinolones vs Sulfamidés	0,51%	non significatif
Quinolones respiratoires vs Ciprofloxacine	1,98%	Non significatif

Les antibiotiques possèdent 2 caractéristiques fondamentales dans le traitement des MPOC. Premièrement, leur pouvoir de guérison clinique (tableau XXIV) et deuxièmement leur capacité à espacer les périodes d'exacerbations de la maladie (tableau XXVI). En d'autres mots, l'antibiotique de choix serait celui qui posséderait le taux de guérison le plus élevé et qui espacerait le plus les exacerbations. Voilà donc

pourquoi on s'est intéressé à l'habileté des antibiotiques à espacer les exacerbations. Au tableau XXVI on voit les résultats (en jours) selon les différentes familles d'antibiotiques.

Tableau XXVI : Durée entre les différentes exacerbations selon l'antibiotique et les familles d'antibiotiques utilisés

Antibiotiques / résultat	prescriptions (avec amélioration ou guérison) (%)	Rémission moyenne (en jours)
Total Bêta-lactamines	26 / 48 (54,17)	76.23
Total macrolides	25 / 44 (56,82)	112.60
Total quinolones	148 / 196 (75,51)	81.06
Total sulfamidés	6 / 8 (75,00)	168.17
Total autres	15 / 22 (68,18)	58.20
Total	220 (84.89
Total (excluant quinolones)	72	92,76

La moyenne de tous les antibiotiques est de 84,89 jours. La moyenne pour tous les antibiotiques excluant les quinolones était de 92,76 jours.

Pour ce qui est de l'espacement entre les exacerbations il n'existe pas de différence significative ($p > 0,05$) : $0,77 < 1,96$ (test de z) entre les quinolones et les autres antibiotiques.

Donc, comme il n'y a pas de différence dans la capacité des différents antibiotiques à espacer les périodes d'exacerbations, on doit donc conclure que les meilleurs antibiotiques sont ceux qui possèdent le meilleur taux de guérison clinique. En d'autres mots, les quinolones.

Chapitre 4 – Discussion

4.1 Le pourquoi de l'étude

Cette étude fut réalisée pour répondre à un très grand nombre de questions qui subsistent à propos des MPOC.

Ainsi, les MPOC n'ont pas obtenu une attention particulière au sein de la communauté scientifique mondiale (10, 31, 67). De plus, la majorité des études effectuées furent réalisées sur des personnes peu malades, c'est-à-dire sur des personnes de niveau I (consensus GOLD). Bref, les données de la littérature actuelle ne s'appliquaient pas à notre cohorte de patients. En effet, notre population est composée de personnes gravement affectées par leur maladie respective, soit des patients de niveau II et III (niveaux de la maladie selon le consensus GOLD 2001 (72)). Cette étude fut donc réalisée dans le but de recueillir des données sur une population souffrant d'une MPOC avancée.

Une étude dite « ouverte » fut choisie comme protocole de recherche parce que ce type d'étude reflète mieux la réalité de la maladie. En effet, dans le cadre d'une telle approche, les chercheurs ne font que recueillir des données sur les patients. Il n'y a donc pas d'intervention directe sur les patients en aucun cas. Ainsi, les données relevées reflètent exactement le traitement que chaque patient a reçu.

Grâce à cette étude, nous avons pu examiner l'effet des antibiotiques sur le traitement de périodes aiguës. Ce point est important puisque peu d'études font état d'analyse d'efficacité antimicrobienne chez les personnes atteintes de MPOC sévère. Encore aujourd'hui, certains

membres de la communauté scientifique doutent de leur efficacité, de leur nécessité.

D'une perspective globale, cette étude a permis de répondre à des questions fondamentales telles que : quelle famille d'antibiotique est la plus efficace lors de périodes d'infection aiguës? Quelle famille d'antimicrobien espace le plus les périodes d'exacerbations de la maladie? Quelle est l'étiologie bactérienne liée à une population souffrant d'une MPOC sévère? Finalement, l'évaluation et les échecs aux différents traitements ont pu être évalués.

En d'autres mots, nous avons tenté d'enrichir nos connaissances sur les MPOC et ce, dans une population très malade, dans le but d'élaborer une stratégie future qui améliorerait la qualité de vie des personnes affectées d'une MPOC.

4.2 Analyse des résultats

4.2.1 Nombre d'exacerbations

Le nombre d'exacerbations par patient pour cette étude fut de 2,15 / année. Ce chiffre est similaire à celui observé dans la littérature (1-4 exacerbations/an) (3, 39, 46, 52, 53, 55, 69). Néanmoins, comme on suivait une cohorte très malade (la majorité de nos patients présente un VEMS \leq 50%), on aurait dû obtenir un chiffre égal ou supérieur à la norme supérieure. En effet, le nombre d'exacerbations augmente avec la détérioration de la fonction pulmonaire (39, 45). Donc, ce chiffre s'explique par le fait que les patients de la cohorte furent suivis à domicile par différents intervenants (infirmières, inhalothérapeutes). Ce suivi a pour effet un meilleur respect des traitements par les patients.

Aussi, le fait d'être en contact avec ces spécialistes, permet d'assurer un ajustement rapide de la médication en cas de besoin. De plus, ce contact permet de tenir le patient informé sur une base continue et lui assure une meilleure gestion de sa maladie.

Ces faits permettent d'observer qu'un meilleur suivi des patients, diminue la probabilité de voir le patient subir des exacerbations de la maladie. En d'autres mots, la résultante de cette affirmation est une économie d'argent pour notre système de santé. En effet, en diminuant les périodes d'exacerbations on diminue la thérapie et surtout les hospitalisations.

4.2.2 Étiologie bactérienne (éradication)

Les différents microorganismes isolés pendant cette étude dans les échantillons d'expectorations se sont avérés être les mêmes que ceux décrits dans la littérature. En effet, comme notre population a un VEMS inférieur à 50%, il fallait s'attendre à ce que ce ne soit plus les bactéries *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae* qui soit les 3 types le plus fréquents(11, 12, 20, 26, 43).

En effet, dans notre étude, on a surtout isolé des bâtonnets Gram (-) (17%) et des bactéries du genre *Pseudomonas* (20%). Tout comme ce qui est décrit dans la littérature (5, 6, 16), notre étude démontre qu'un VEMS bas (< 50%) entraîne un changement dans l'étiologie bactérienne. Ainsi, les isolats de bactéries bâtonnets Gram (-) augmentent avec toute baisse enregistrée du VEMS (16, 40). Par exemple, les études suivantes (6, 16) ont démontrées que lorsque le VEMS est < que 35% de la valeur prédite les bâtonnets représentent 63% de toutes les bactéries isolées.

De plus, il est également important de noter que dans notre étude on a isolé dans une proportion de 15 % des bactéries du genre *Staphylococcus* dont 10% étaient des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à l'oxacilline. Tout comme les bâtonnets Gram (-) et les bactéries du genre *Pseudomonas*, les *Staphylococcus aureus* résistants à l'oxacilline (SARO) représentent un groupe de bactéries plus difficiles à traiter. Il est intéressant de noter, que le genre *Staphylococcus* n'a été retrouvé que chez 21 patients (20,6%) et que le *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline n'a été retrouvé que chez 9 patients (8,8%).

Donc, comme la littérature le décrit, lorsque le VEMS devient plus petit que 50% de sa valeur prédite, le risque que le patient soit infecté par des bactéries plus difficiles à traiter augmente (16, 40). Ainsi dans 47% des cas on a isolé une bactérie dite plus difficile à traiter.

Bref, notre étude vient soutenir le fait que les pathogènes liés à la maladie changent au fil de la progression de la maladie (16, 40).

4.2.3 Rôle des bactéries

Dans la littérature actuelle certains croient que le rôle des bactéries est limité dans les MPOC. En effet, seulement de 40-60% des expectorations contiennent des pathogènes (2, 54).

Néanmoins, à la vue de nos résultats, cette affirmation s'avère erronée. Ainsi, on retrouvait dans 74,9% des cultures pré-exacerbation valables, un pathogène.

Nous avons par la suite remarqué que la différence de pathogènes entre la culture pré-exacerbation et post-exacerbation est élevée

(24,1%). Cette différence s'avère même être très significative ($p < 0,001$, X^2). Donc, ce résultat permet d'affirmer que la baisse de pathogènes est liée à l'utilisation d'antibiotiques. Comme l'usage d'antibiotique est lié à l'amélioration clinique de nos patients dans 69,18% des cas, on peut affirmer par déduction que les bactéries jouent un rôle important dans les périodes d'exacerbations.

De plus, ce succès clinique est le même que celui démontré dans l'étude d'Anthonisen (3). En effet, dans l'étude de ce chercheur le taux d'amélioration était de 68%.

4.2.4 Prédominance

Dans cette étude, 47,22% (204 cas) des cultures démontraient la présence de pathogènes. Lorsqu'il y avait présence d'un pathogène dans la culture, dans 82,8 % du temps celui-ci était en prédominance (169 cas). Ce résultat est plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature (58); qui est de 65,3%. Néanmoins, cette donnée soutient la thèse voulant que la présence d'un pathogène joue un rôle majeur dans la maladie. En effet, lorsqu'il y a présence de pathogènes, dans plus de 4 cas sur 5 (4/5), ce dernier est présent en nombre supérieur aux autres bactéries. Cette dernière affirmation permet de déduire un rôle quasi-certain dans la maladie, du pathogène en prédominance et ce par son nombre.

4.2.5 Éradication

Un autre aspect qui viendrait appuyer l'affirmation que les bactéries jouent bel et bien un rôle dans la maladie est le suivant. Dans plus de la moitié des cas d'infection, lorsqu'un patient recevait un antibiotique, son état clinique s'améliorait (69,18%).

De plus, lorsqu'on possédait les 2 cultures (culture pré-exacerbation et post-exacerbation) dans 63,01% du temps une éradication du pathogène était constatée. Ce chiffre est étonnamment proche de celui de l'amélioration clinique (voir tableau XXIV).

Encore une fois, ceci s'avère un indice, qui vient appuyer le fait, que les bactéries jouent un rôle actif, lors des périodes d'exacerbations de la maladie.

4.2.6 Concordance Gram-culture

La concordance « Gram – culture » dans notre étude est assez élevée. En effet, dans 66,4% du temps le Gram représentait explicitement la culture bactériologique. Ce pourcentage, est assez élevé pour continuer à utiliser la coloration de Gram comme diagnostic préliminaire. En effet, dans presque sept cas sur dix, il donne un résultat préliminaire extrêmement valable. Ainsi, si on connaît la morphologie bactérienne, on peut bien souvent prescrire rapidement un traitement microbien adéquat.

4.2.7 Sensibilité

Finalement, pour la question des sensibilités, même si s'est la pipéracilline-tazobactam qui montre le meilleur résultat contre les bacilles Gram (-), il faut savoir que cet antibiotique n'est pas un antimicrobien qui est donné de façon orale. Donc, ce n'est pas un antimicrobien qui est prescrit à notre cohorte de patients.

Donc, si on regarde les résultats pour les antibiotiques oraux c'est-à-dire dans ce cas-ci les quinolones on remarque que 77,8% du temps les bacilles Gram (-) y sont sensibles (sensibles/intermédiaires). De plus dans 75% du temps les souches du type *Streptococcus pneumoniae*

sont sensibles à la ciprofloxacine et sont à 100% sensibles aux quinolones respiratoires.

Donc, on peut conclure ici, que les quinolones restent de très bons antibiotiques en ce qui concerne les pathogènes respiratoires (incluant le genre *Pseudomonas* et les autres bacilles Gram (-) et au développement de résistances chez ces derniers.

4.2.8 Efficacité clinique

Dans cette étude nous avons démontré que la famille d'antibiotiques des quinolones était supérieure sur le plan de l'amélioration clinique. Ainsi, les quinolones ont démontré une différence significative sur les macrolides ($p < 0,025$, X^2), les bêta-lactamines ($p < 0,01$, X^2) et face à l'ensemble de tous les antibiotiques (excluant les quinolones; $p < 0,01$, X^2).

Également, pour établir un lien entre l'efficacité clinique et l'éradication (voir section 4.2.5) même si on ne possède pas une valeur d'éradication exacte pour chaque antibiotique, si on se base sur le succès clinique obtenu pour chaque famille d'antibiotique on s'aperçoit tout comme il est indiqué dans la littérature (5, 9, 64, 65) que les quinolones démontrent un avantage face aux macrolides à large spectre et face aux bêta-lactamines. Ceci permet donc d'affirmer, que les quinolones sont un meilleur antibiotique pour le traitement de périodes d'exacerbations de bronchite chronique (chez des patients présentant un VEMS $< 50\%$ de la valeur prédite), puisqu'ils présentent des meilleurs résultats cliniques et donc, par déduction d'éradication.

Ces meilleurs résultats d'éradication s'expliqueraient par le fait que les quinolones possèdent une meilleure couverture face aux bactéries les

plus virulentes associées aux MPOC c'est-à-dire les bâtonnets Gram (-). Par exemple la ciprofloxacine est l'agent oral qui possède la meilleure couverture face aux *Pseudomonas* et aux entérobactéries (70). De plus les quinolones seraient plus efficaces puisqu'elles possèdent un meilleur pouvoir de pénétration dans les tissus pulmonaires (22). Ainsi les quinolones pénètrent les cellules phagocytaires et tue les pathogènes respiratoires intracellulaires (22).

Ainsi, comme les quinolones possèdent un spectre d'activité plus large (8), leur efficacité contre de multiples pathogènes s'avère améliorée ce qui explique en partie le meilleur taux de succès pour cette classe d'antibiotique.

Donc, en conclusion on devrait prescrire cette classe d'antibiotiques aux personnes souffrant d'une MPOC sévère, puisque le résultat clinique s'avère être meilleur pour cette classe d'antibiotiques. Néanmoins, cet usage d'antimicrobien devrait être contrôlé sinon des résistances bactériennes ne tarderaient pas à se manifester. Ainsi, si on prend pour exemple l'étude de Davidson fait au niveau canadien, on s'aperçoit que chez les pathogènes respiratoires, le niveau de résistance tend à augmenter (11). Si on prend l'exemple de *Haemophilus influenzae*, le niveau de souches résistantes aux bêta-lactames est passé de 34% en 1994-1995 à 43% en 1996 (11). Cette augmentation serait due au fait, que les médecins canadiens n'ont pas diminué l'usage oral d'antibiotiques.

Pour ce qui est de la durée de la rémission entre les exacerbations de la maladie, il n'y a pas de différence significative entre ($p > 0,05$, test de z) les différentes familles d'antibiotiques utilisés. Fait à noter, les quinolones ne sont pas, en terme absolu, la classe d'antibiotiques la

plus efficace. Ceci s'expliquerait par le fait que les quinolones sont habituellement prescrites à des patients plus malades donc, qui sont sujets à une rechute plus rapide (période entre 2 exacerbations plus courte).

Chapitre 5 – Conclusion

Les maladies pulmonaires obstructives chroniques sont aujourd'hui, un des fléaux majeurs auquel la médecine moderne fait face. En plus d'être un vrai gouffre financier pour notre système de santé, elles abaissent considérablement la qualité de vie de plusieurs centaines de milliers de canadiens.

Malheureusement, ces maladies n'ont pas fait l'objet d'une attention scientifique particulière. En effet, les MPOC ont été le sujet de recherche de peu d'études. De plus, rares sont celles qui ont portées sur les niveaux les plus graves de la maladie.

Puisque plusieurs questions subsistent quant à ces maladies, nous avons tenté de répondre à quelques-unes d'entre-elles au cours de cette étude.

Tout d'abord, nous avons réussi à rassembler une cohorte représentative des niveaux II et III de la maladie. Ce faisant, nous avons pu répondre à plusieurs questions qui subsistent sur ces maladies lorsque, ces dernières sont à un stade sévère.

Ainsi, on a observé que l'étiologie bactérienne change selon le niveau de maladie. Puisque notre cohorte est très malade, nous avons observé que se sont les bactéries de type bacilles Gram (-), qui étaient le plus souvent associées à cette maladie.

Ensuite, grâce à cette étude, nous pouvons conclure que les quinolones sont une classe d'antibiotiques de choix, lors du traitement des périodes aiguës des MPOC. Ainsi, cette classe a démontré une différence significative face à d'autres classes d'antibiotiques, lors des traitements

de périodes d'infections pulmonaires. Donc, ces antibiotiques devraient être favorisés, lorsqu'il s'agit de traiter des personnes souffrant de MPOC avancées (niveau du consensus GOLD 2001 II et III (72)).

De plus, selon la fréquence de périodes d'exacerbations que nos patients ont subies, le fait d'être suivi à domicile par des professionnels de la santé pourrait diminuer grandement le nombre absolu de périodes aiguës. Ainsi, si cette affirmation était confirmée, notre système de santé pourrait sauver de l'argent au niveau de la médication et au niveau des hospitalisations. En effet, en diminuant le nombre d'exacerbations, on diminuera ainsi le nombre d'hospitalisations. On doit comprendre l'importance de ce dernier point car, s'il est mis en pratique, le suivi des patients MPOC à domicile, permettra à notre système de santé d'épargner de nombreux coûts. Le gouvernement du Québec aurait ainsi grandement avantage à investir dans les soins à domicile.

Enfin, concernant les perspectives de recherche futures qui auraient pour but d'élargir nos connaissances des MPOC, il serait important de faire une étude qui permettrait de connaître parfaitement la vitesse d'apparition de résistances. Ceci est important puisque les personnes atteintes de MPOC reçoivent une multitude de doses d'antibiotiques annuellement.

En résumé, nous pouvons conclure que les quinolones démontrent une meilleure efficacité que les autres antibiotiques dans le traitement des infections pulmonaires à bactéries du type bâtonnets Gram négatif, espèces bactériennes prévalentes chez une cohorte de patient de niveau II et III.

Chapitre 6 – Références

1. Aaron D. Shawn, Angel B. Jonathan, Lunau Mary, Wright Kathryn, Fex Carole, Le Saux Nicole, Dales E. Robert. 2001. Granulocyte Inflammatory Markers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 163 p. 349-355
2. Adams G. Sandra, Melo Jairo, Luther Michael, Anzueto Antonio. 2000. Antibiotics are Associated with Lower Relapse Rates in Outpatients with Acute Exacerbations of COPD. *Chest*, vol. 117 no 5 p. 1345-1352
3. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P., Hershield E. S., Harding G. K. M., Nelson N. A.. 1987. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*, vol. 106 p. 196-204
4. Anthonisen R. Nick. 2002. Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, p. 526-527.
5. Anzueto Antonio, Niederman S. Michael, Tillotson S. Glenn. 1998. Etiology, Susceptibility, and treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Complicated Chronic Bronchitis in the Primary Care Setting: Ciprofloxacin 750 mg BID versus Clarithromycin 500 mg BID. *Clinical Therapeutics*, vol. 20 no 5 p. 885 - 899
6. Ball Peter. 2002. Acute exacerbations of chronic bronchitis, *Current Opinions in Infectious Diseases*: vol. 13 p.171-176.

7. Barnes J. Peter. 2000. Chronic obstructive Pulmonary Disease. The New England Journal of Medicine, vol. 343 no 4 p. 269-280
8. Ben-David Debby, Rubenstein Ethan. 2002. Appropriate use of antibiotics for respiratory infections : review of recent statements and position papers. Current Opinion in Infectious Diseases, vol.15, p. 151-156.
9. Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman HW,Jr., Anzueto A, Shan M et al. 1998. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. Clinical Infectious Diseases, vol. 27, p.730-738.
10. Croxton L. Thomas, Weinmann G. Gail, Senior M. Robert, Hoidal R. John. 2002. Future Research Directions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 165, p. 838-844.
11. Davidson J Ross, Low E Donald.1999. A Cross-Canada Surveillance of Antimicrobial Resistance in Respiratory Tract Pathogens. Canadian Journal of Infectious Diseases vol. 10 no 2 p. 128-133.
12. Davies B. I., Maesen F. P. V.1999. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 43 (supplement C) p. 83-90.

13. Destache J. Christopher, Dewan Naresh, O'Donohue J. Walter, Campbell J. Clayton, Angelillo A. Vito. 1999. Clinical and Economic Considerations in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 43, (supplement A) p. 107-113.
14. Dewan A. Naresh, Rafique Salem, Kanwar Badar, Satpathy Hemant, Ryschon Kay, Tillotson S. Glenn, Niederman S. Michael. 2000. Factors Associated With Poor Treatment Outcome. *Chest*, vol. 117, no 3, p. 662-671.
15. Duquette L Roxanne, Dupuis Gilles, Perreault Jean. 1994. A New Approach for Quality of Life Assessment in Cardiac Patients : Rationale and Validation of the Quality of Life Systemic Inventory. *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 10 p. 106-112
16. Eller J, Ede A, Scheberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. 1998. Infective Exacerbations of Chronic Bronchitis: Relation Between Bacteriologic Etiology and Lung Function. *Chest* vol 113, p. 1542-1548
17. Farrero Eva, Escarrabill Joan, Prats Enric, Maderal Marian, Manresa Federic. 2001. Impact of a Hospital-Based Home-Care Program on the Management of COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest*, vol. 119, no 2 p. 364-369
18. File M. Thomas Jr. 2002. Judicious use of antibiotics to treat respiratory tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, no: 15, p. 149-150.

19. Fletcher CM. 1977. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. *British Medical Journal*, vol. 1(6077) p. 1645-1648
20. Fogarty M. Charles, Bettis B. Robert, Griffin J. Timothy, Keyserling H. Constance, Nemeth Mary Anne, Tack J. Kenneth. 2000. Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of ceftazidime for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol.45 p. 851-858
21. Gomperzt S, Bayley D L, Hill S L, Stockley R A. 2001. Airway Inflammation and the Frequency of Exacerbation in Patients with Smoking related COPD. *Thorax* no 56 p. 36-41
22. Guthrie Robert. 2001. Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. Etiology and Treatment. *Chest*, vol. 120, no. 6, p. 2021-2034.
23. Hajiro Takashi, Nishimura Koichi, Jones W. Paul, Tsukino Mitsuhiro, Ikeda Akihiko, Koyama Hiroshi, Izumi Takateru. 1999. A Novel, Short and Simple Questionnaire to Measure Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American of Respiratory and Critical Care Medecine*, vol. 159 p. 1874 – 1878
24. Higgins MW, Thron T. Incidence, Prevalence and Mortality : Intra and Inter-Country difference. 1990. Hensley MJ Saunders Na, eds, *Clinical Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, New York, Marcel Dekker. p. 23-43

25. Hilleman Daniel, Dewan Naresh, Malesker Mark, Friedman Mitchell. 2000. Pharmacoeconomic Evaluation of COPD. *Chest*, vol. 118 p. 1278-1285
26. Hirschmann Jan V. 2000. Do Bacteria Cause Exacerbations of COPD?, *Chest*, vol. 118 no1 p. 193-203
27. Hirschmann Jan V. 2001. Bacteria and COPD Exacerbations Redux. *Chest*, vol. 119 no2 p. 663 – 667
28. Hogg J C, Senior R M. 2002. Chronic obstructive pulmonary disease 2: Pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax*, vol. 57, p. 830-834
29. Janssens J-P, Rochat T, Frey J-G, Dousse N., Pichard C., Tschopp J-M. 1997. Health-related quality of life in patients under long-term oxygen therapy: a home-based descriptive study. *Respiratory Medicine*, vol. 91 p. 592-602
30. Keatings M. Vera, Barnes J. Peter. 1997. Granulocyte Activation Markers in Induced Sputum: Comparison between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Normal Subjects. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, vol. 155 p. 449-453
31. Kidney J, McManus T, Coyle PV. 2002. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, vol. 57, p. 753-754
32. Knutson Doug, Braun Chad. 2002. Diagnosis and Management of Acute Bronchitis. *American Family Physician*, vol. 65, p. 2039-2044.

33. Lacasse Yves, Brooks Dina, Goldstein S. Roger. 1999. Trends in the Epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995. *Chest*, vol. 116 no 2 p. 306-313
34. Laverdière Michel. 1999. La résistance aux antibiotiques: un mal incontrôlable?. *Le Clinicien*, octobre 1999 p. 144 -153
35. Leeper KV, Jones AM, Tillotson G. 1997. The Changing Bacterial Etiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Chest*, vol. 112 p. 21S
36. Livermore M. David. 2003. Bacteriral Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36 (supplement 1): p. S11-23
37. Mannino M David. 2002. Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. *Chest*, vol. 121, p. 121s-126s
38. Melton Lisa. 2002. Does mucus hypersecretion matter in airway disease? *Lancet*, vol. 359, p. 1924.
39. Miravittles Marc, Mayordomo C, Artes M, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL on behalf of the EOLO Group. 1999. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respiratory Medecine*, no 93, p. 173-179.
40. Miravittles Marc, Espinosa C, Fernandez-LAsoE et al. 1999. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*, vol. 116 p. 40-46.

41. Miravittles Marc, Murio Christina, Guerrero Tina, Gisbert Ramon. 2002. Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *Chest*, vol. 121, p. 1449-1455.
42. Murphy F.Timothy, Sethi Sanjay. 1992. Bacteria; Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Review of Respiratory Diseases*, vol. 146 p. 1067-1083
43. Murphy F.Timothy, Sethi Sanjay, Niederman S. Michael. 2000. The Role of Bacteria in Exacerbations of COPD. *Chest*, vol. 118 no 1 p. 204-209
44. Niederman S. Michael, McCombs S. Jeffrey, Unger N. Alan, Kumar Amit, Popovian Robert. 1999. Treatment Cost of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clinical Therapeutics*, vol. 21 no 3 p. 576-592
45. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I et al. 1998. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International COPD Study Group. Lancet* , no 351, p.773-780.
46. Patel IS, Seemungal T A R, Wilks M, Lloyd-Owen S J, Donaldson G C, Wedzicha J A. 2002. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*, vol.57, p. 759-764.

47. Pechère J-C, Lacey L. 2000. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 45, Topic T2, p. 19-24.
48. Petty L. Thomas. 2002. COPD in Perspective. *Chest*, vol. 121, p. 116S-120S.
49. Rennard I. Stephen, Farmer G. Stephen. 2002. COPD in 2001. A Major Challenge for Medicine, the Pharmaceutical Industry, and Society. *Chest*, vol. 121, p. 113S-115S
50. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. 1995. Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* vol. 273 p. 957-960
51. Sandford A. J., Weir T. D., Paré P. D.. 1997. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, vol. 10 p. 1380-1391
52. Seemungal A. R. Terence, Donaldson C. Gavin, Paul A. Elizabeth, Paul A., Bestall C. Janine, Jeffries J. Donald, Wedzicha A. Jadwiga. 1998. Effect of Exacerbation on the Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 157, p. 1418.1422.

53. Seemungal A. R. Terence, Donaldson C. Gavin, Bhowmik Angshu, Jeffries J. Donald, Wedzicha A. Jadwiga. 2000. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 161, p. 1608-1613

54. Sethi Sanjay.2000. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest*, vol. 117no 5 (supplement) p. 380s-385s

55. Sethi Sanjay, Evans Nancy, Grant J. B. Brydon, Murphy F. Timothy. 2002. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, p. 465-471.

56. Siafakas M. Nikolaos, Tzortzaki G. Eleni, Sourvinos George, Bouros Demosthenes, Tzanakis Nikolaos, Kafatos Antony, Spandidos Dimitrios. 1999. Microsatellite DNA Instability in COPD. *Chest* vol 116 no 1 p. 47-51

57. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. 1998. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 157, p.1498-1505.

58. Stockley A. Robert, O'Brien Christine, Pye Anita, Hill L. Susan. 2000. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*, vol. 117 no 6 p. 1638 –1645

59. Stoller K. James. 2002. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary disease. The New England Journal of Medicine, vol. 346, no. 13, p. 988-994.
60. Verkooyen R. P., Van Lent N. A., Mousavi Joulandan S. A., Snijder R.J., Van Den Bosch J. M., Van Helden H. P., Verbrugh H. A.. 1997. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and Elisa. Journal of Medical Microbiology, vol. 46 p. 959-964
61. Walsh Christopher. 2000. Molecular Mechanisms that Confer Antibacterial Drug Resistance. Nature, vol. 406 p. 775-781
62. Weiss Karl. 2002. La résistance bactérienne. La nouvelle guerre froide. Le Médecin du Québec, vol. 37, no. 3, p. 41-49.
63. White A J, Gomperzt, Stockley R A. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, vol. 58, p. 73-80.
64. Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al. 1999. Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol.44, p.501-13.
65. Wilson R, Schentag J, Ball P, Mandell L, 068 Study Group. 2002. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. Clinical Therapeutics, vol.24, p.639-52.

66. Wood J. Martin, Moellering C. Robert Jr. 2003. Microbial Resistance: Bacteria and More. Clinical and Infectious Diseases, vol. 36 (supplement 1), p. S2-3.

67. Wouters F. M. Emil, Creutzberg C. Eva, Schols M. W. J. Annemie.2002. Systemic Effects in COPD. Chest, vol. 121, p. 127S-130S.

68. Yusen D. Roger. 2001. What Outcomes should be measured in patients with COPD? Chest, vol.119 no 2 p. 327-328

Livres et documents consultés (autres qu'articles)

69. Anzueto António. Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. Second edition. Handbooks in Health Care Co.. Newtown, Pennsylvania, USA (chapitres 1 à 6)

70. Canadian Guidelines for the Management of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Meyer S. Balter, La Forge Jacques, Low E. Low, and al. 2002.

71. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2001. National Institutes of Health (National Heart, Lung and Blood Institute).

72. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2001. National Institutes of Health (National Heart, Lung and Blood Institute).

73. Murray R. Patrick, Baron Jo Ellen, Pfaller A. Michael, Tenover C. Fred, Tenover H. Robert. 7 Edition. Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. Washington D.C. (chapitre 116).

74. Prescott, Hartley, Klein. Microbiologie. Troisième Édition. De Boeck Université.

75. Sanders C. Christine. Clinical Microbiology. Creighton University School of Medicine.

Sites internet consultés

76. <http://www.biomerieux-usa.com/clinical/microbiology/vitek/index/htm>

77. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd>

Chapitre 7 – Annexes

Annexe A : Formulaire de consentement

INVESTIGATEURS : Karl Weiss MD et Richard Gauthier MD

NOM DE L'ÉTABLISSEMENT / ADRESSE : Hôpital Maisonneuve-Rosemont
5415 boul. de l'Assomption
Montréal, Québec H1T 2M4

TÉLÉPHONE : (514) 252-3817

Formule de consentement

Projet de suivi épidémiologique des patients atteints de maladie pulmonaire chronique (MPC)

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Nous vous invitons à participer à une étude épidémiologique évaluant les implications des épisodes infectieux chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique. La durée de cette étude devrait être d'environ deux (2) ans. Elle sera réalisée dans le cadre du programme de suivi des patients atteints de MPC du Service régional de soins à domicile (SRSAD) et autres centres impliqués.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Cette étude consistera à relever des informations sur ma condition globale de santé (physique et mentale) avant et après un épisode infectieux. Elle impliquera également l'analyse de mes crachats afin de savoir quelle type de bactérie s'y retrouve. Aucun test effractif additionnel (prises de sang ou examen similaire) ne sera effectué dans le cadre de cette étude. De plus, aucun nouveau médicament ne sera essayé à l'intérieur de cette étude. Des tests respiratoires (VEMS et saturométrie) seront effectués dans le cadre de cette étude. Je pourrais toutefois participer à d'autres études impliquant des médicaments et j'aurais alors à donner mon approbation sur un formulaire de consentement indépendant de ce projet.

CONFIDENTIALITÉ

Les renseignements recueillis directement à des fins de recherche au cours de cette étude ne seront identifiés que par vos initiales et un numéro de sujet en ce qui concerne les bases de données. Seul le personnel autorisé par les investigateurs, le personnel du service de soins régional à domicile (SRSAD) impliqué dans votre dossier, ainsi que le Comité d'éthique de la recherche auront accès à la partie de votre dossier médical qui est en lien direct avec cette étude. Les informations contenues dans votre dossier informatique du SRSAD seront régis par les règles habituelles de confidentialité.

Les dossiers de recherche sont conservés au service de soins régional à domicile pour une durée de 15 ans. Les résultats collectifs de la recherche seront fournis au sujet sur demande une fois l'étude terminée.

Tous les résultats qui proviendront de cette étude pourront être présentés ou publiés à des fins de recherche médicale, mais en aucun cas votre identité ne sera dévoilée et aucune information divulguée ne pourra permettre de vous identifier.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Je pourrais contacter Docteur Karl Weiss, Microbiologiste-infectiologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont au numéro de téléphone suivant : 514-252 3817 afin d'obtenir plus d'informations sur cette étude. Les docteurs Karl Weiss et Richard Gauthier, pneumologue et directeur médical du SRSAD de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont sont les principaux investigateurs de cette étude. Je pourrais également contacter Docteur Richard Gauthier afin d'obtenir plus d'informations.

Si vous avez des questions au sujet de vos droits dans cette étude vous pouvez communiquer avec le Dr. Yvette Bonny, présidente du comité d'éthique de la recherche, au numéro (514) 252-3822.

Le médecin chargé de l'étude peut décider de vous retirer de l'étude sans votre consentement pour les raisons suivantes : si vous ne suivez pas les directives concernant votre participation à l'étude, si l'on découvre que vous ne répondez pas aux critères de participation à l'étude ou si l'étude est annulée.

CONSENTEMENT

J'ai lu et compris les énoncés apparaissant dans ce formulaire de consentement éclairé. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions voulues sur l'étude à mon médecin et j'ai compris les conditions et les examens de ce projet de recherche. Je comprends que ma participation à l'étude est volontaire et que je suis libre de m'en retirer en tout temps et que je ne renonce à aucun de mes droits légaux. Je comprends que je recevrai un exemplaire de ce formulaire de consentement.

J'accepte volontairement de participer à cette étude.

Patient

Témoin

Date

Karl Weiss, MD, MSc, FRCPC
Microbiologiste-infectiologue

Richard Gauthier, MD, FRCPC
Pneumologue
Directeur médical du SRSAD

Annexe B : Abrégé soumis et accepté par l'ATS (2002)

Efficacy of different antibiotic classes in the treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB) in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

K.Weiss, MD, O.Cordeiro, BSc, R.Gauthier, MD, S.Begin, L.Dumont I, M.Gauthier ,F.Mitchell, L.Regimbald and D.St-Jules. I Maisonneuve-Rosemont Hospital, University ofMontreal, Montreal, Canada.

Many clinical trials have been conducted in patients with episodes of AECB, but rarely in patients with severe COPD. The main objective of this study was to compare the efficacy of different antibiotic classes in this population in an open prospective non-randomized trial.

102 patients were included and were followed for a total of 1136 patients-months. The mean patient's age was 73.1 (range: 40-95), with a mean FEV₁ of 35.3% (range: 21%-79%), 48% had concomittant congestive heart failure. There were 193 episodes of AECB necessitating 278antibiotic treatments. The overall mortality rate during the study period was 15.6%.

225 pathogens were isolated during the course of the study: P. aeruginosa represented 18% of all the pathogens, enterobacteriaceae 18%, H. influenzae/parainfluenzae 16%, M catarrhalis 11 %, MRSA 10% and S. pneumoniae 4%.

Attending physicians had the opportunity to choose any antibiotics. Fluoroquinolones (FQ) were prescribed for 59.4% (165/278) of all the episodes. The success rate for fluoroquinolones and other classes

combined together (macrolides, *b*-lactams, vancomycin) were 75.2% and 61.9% respectively ($p=0.03$). The mean disease free interval between two episodes was 80.7 days.

Only 5% of all the patients were on 10 mg or more of prednisone at enrollment. Concomittant steroid administration was prescribed in most episodes of AECEB.

In an open trial performed in patients with severe COPD, fluoroquinolones showed superiority when compared to other antibiotics for the treatment of AECEB.

Annexe C : Antibiotiques testés selon les différents pathogènes isolés

Staphylocoques : érythromycine, clindamycine, vancomycine, oxacilline, pénicilline, ciprofloxacine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, acide fusidique et l'amoxicilline- acide clavulanique.

Streptococcus pneumoniae : érythromycine, clindamycine, vancomycine, ceftriaxone et pénicilline.

Bacilles Gram négatif : ampicilline, pipéracilline, céfazoline, ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacine, tobramycine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, imipenem, pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique.

Moraxella catarrhalis : ampicilline et pénicilline.

Haemophilus sp. : ampicilline, ceftriaxone, triméthoprim-sulfaméthoxazole et gatifloxacine.

Annexe D : Comparaison entre les patients fumeurs et les patients non fumeurs

Tout d'abord, cette donnée a été uniquement mesurée chez 68 patients. La totalité de ces patients provenaient du Service Régional des Soins à Domicile pour Malades Pulmonaires Chroniques de Montréal. Un total de 11 patients étaient des fumeurs (16,2%), tandis que 57 étaient des ex-fumeurs ou des non fumeurs (83,8%).

Les patients fumeurs ont subi lors de cette étude une moyenne de 2,36 exacerbations (total : 26 exacerbations). Les non-fumeurs présentent quant à eux une moyenne de 3,21 d'exacerbations (total : 183 exacerbations).

La différence observée entre les taux d'exacerbations est non significative (($p > 0,05$) : $1,37 < 2,09$ (test de Student à 20 degrés de liberté)).

Annexe E : Comparaison entre les patients sans oxygénothérapie et les patients sous oxygénothérapie

Tout d'abord, cette donnée a été uniquement mesurée chez 68 patients. La totalité de ces patients provenaient du Service Régional des Soins à Domicile pour Malades Pulmonaires Chroniques de Montréal. Un total de 36 patients étaient sans oxygénothérapie (53,0%), tandis que 32 étaient sous oxygénothérapie (47,0%).

Les patients sans oxygénothérapie ont subi lors de cette étude une moyenne de 2,92 exacerbations (total : 105 exacerbations). Les patients sous oxygénothérapie quant à eux ont subis en moyenne 3,25 exacerbations (total: 104 exacerbations).

La différence observée entre les taux d'exacerbations s'avère à être non significative (($p > 0,05$) : $0,50 < 1,96$ (test de z)).

Annexe F : Les niveaux de sévérité de la maladie MPOC selon la Société Thoracique Américaine (ATS)

STADE	CARACTÉRISTIQUES
I	VEMS \geq 50% de la valeur prédite
II	VEMS \geq 35% et $<$ 50% de la valeur prédite
III	VEMS $<$ 35% de la valeur prédite

