

Thérapeutiques dans les dilatations de bronches: qu'avons-nous appris de la mucoviscidose?

Dr Reem KANAAN

Service de Pneumologie

Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) adulte

Hôpital Cochin, Paris

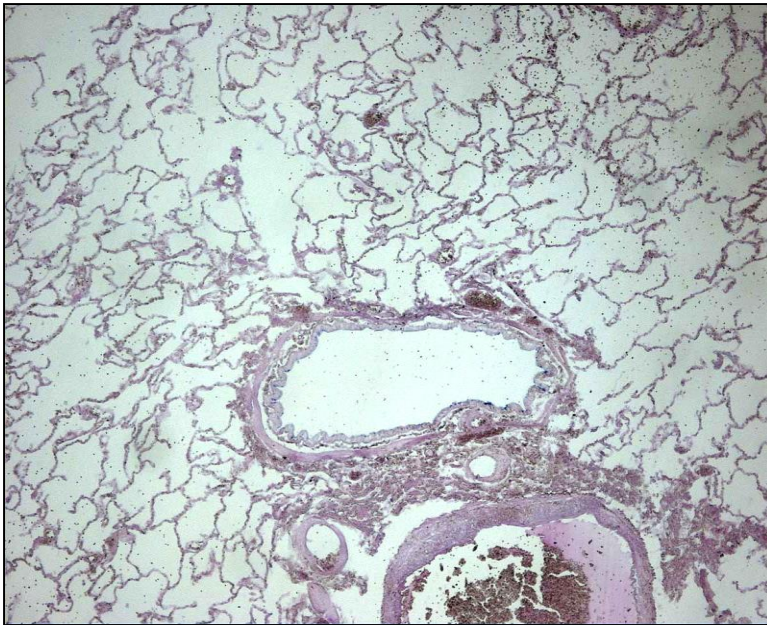
SPIF 26,11,16

Dilatation des bronches

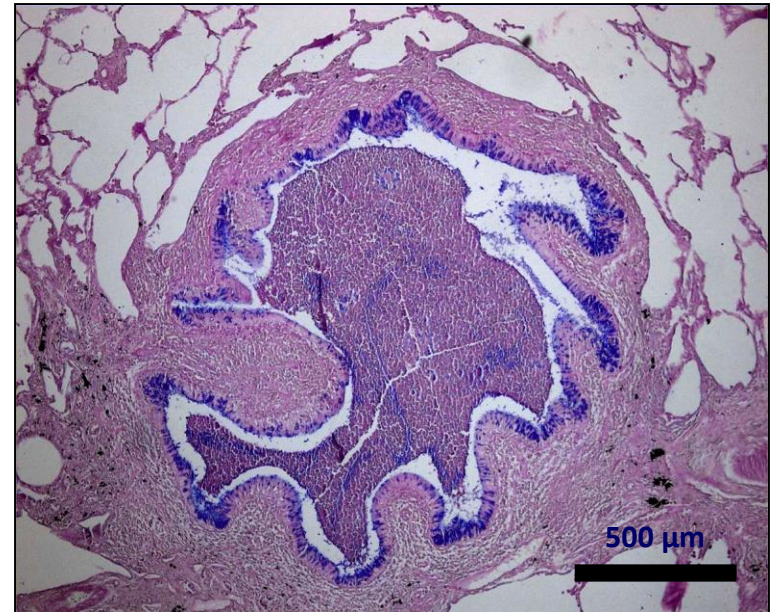
augmentation du calibre des bronches permanente et irréversible



Dilatation des bronches dans la mucoviscidose



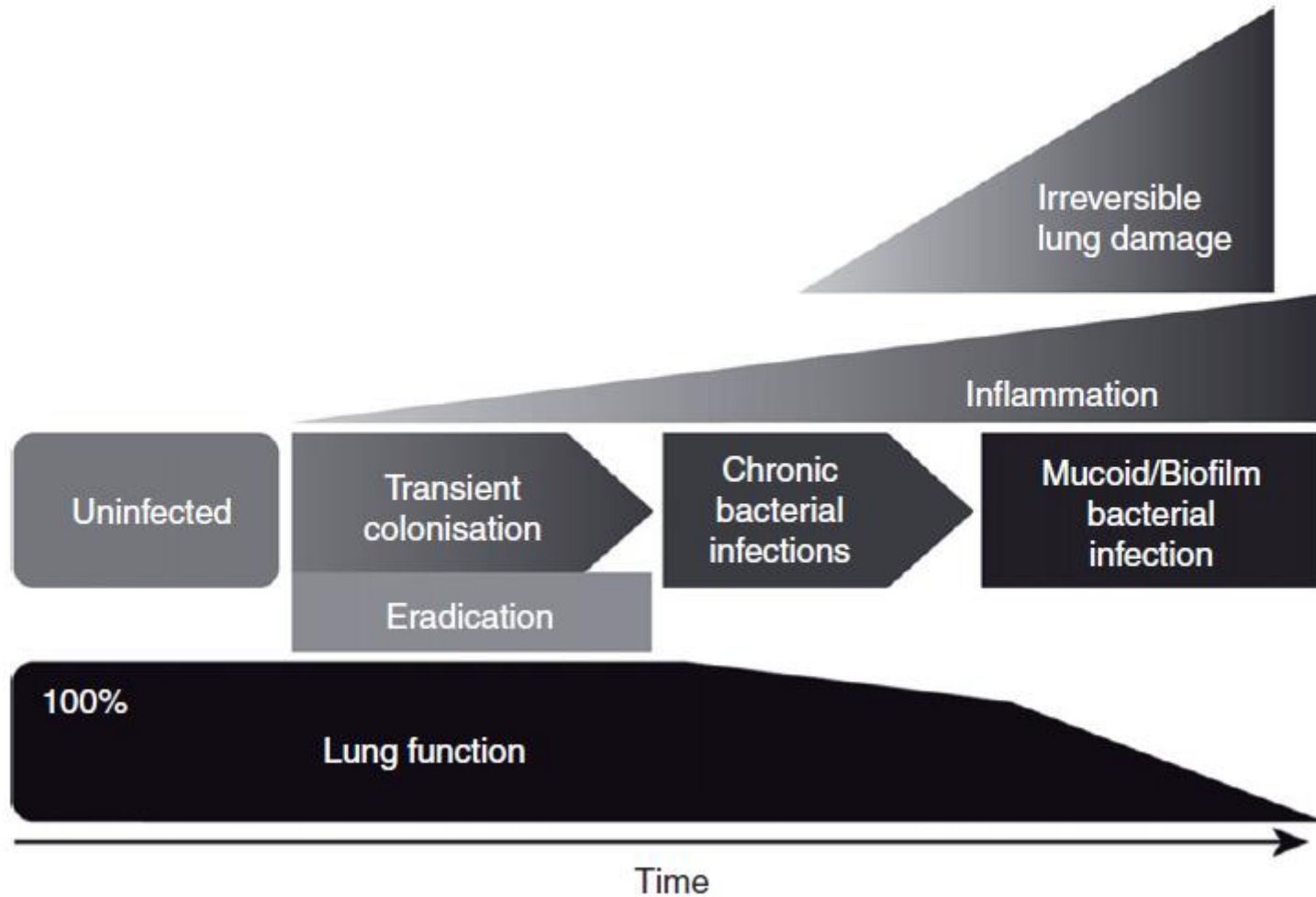
Normal



Mucoviscidose

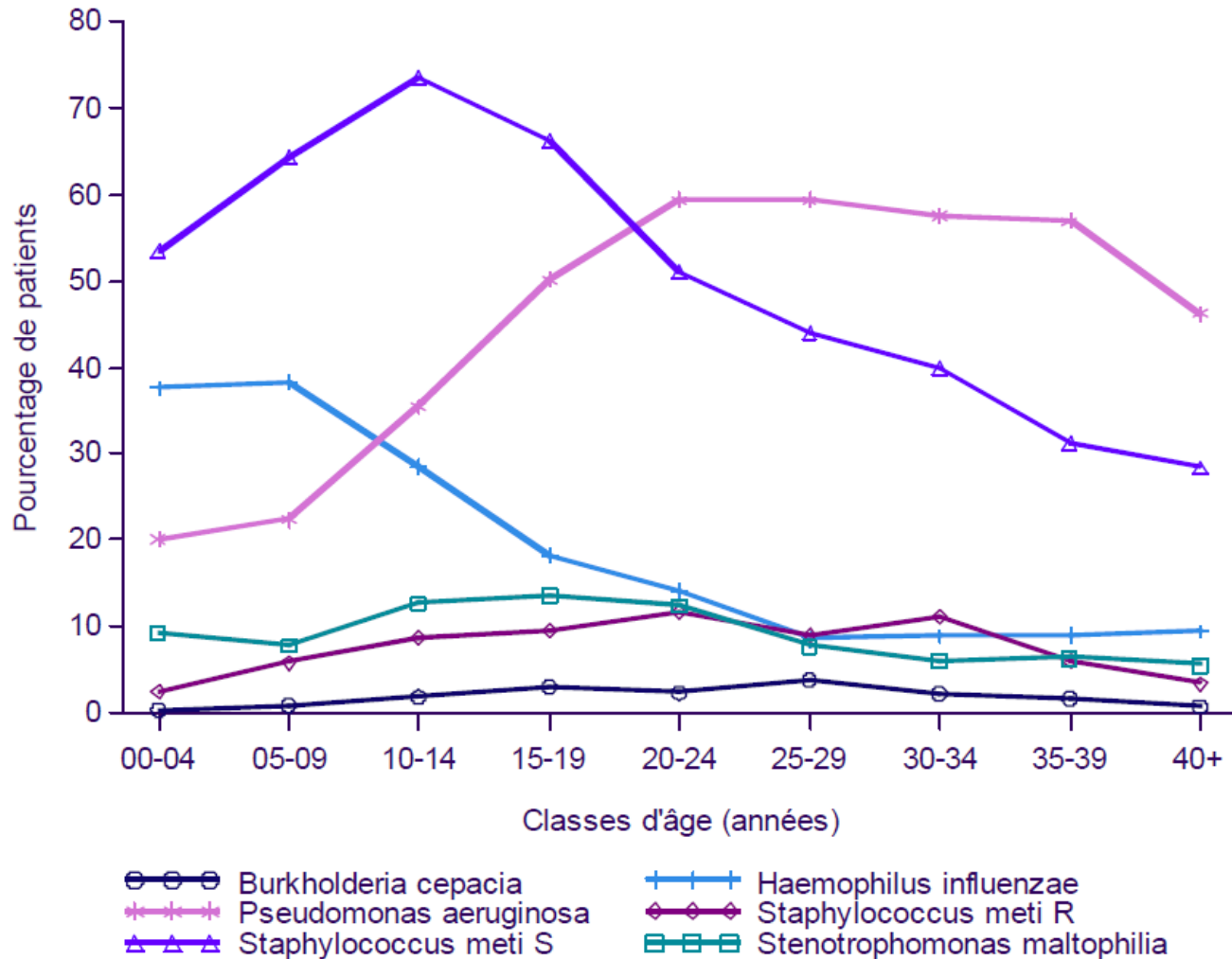
**Au moins 2/3 des bronchioles sont obstruées
par des bouchons de mucus au stade de la greffe**

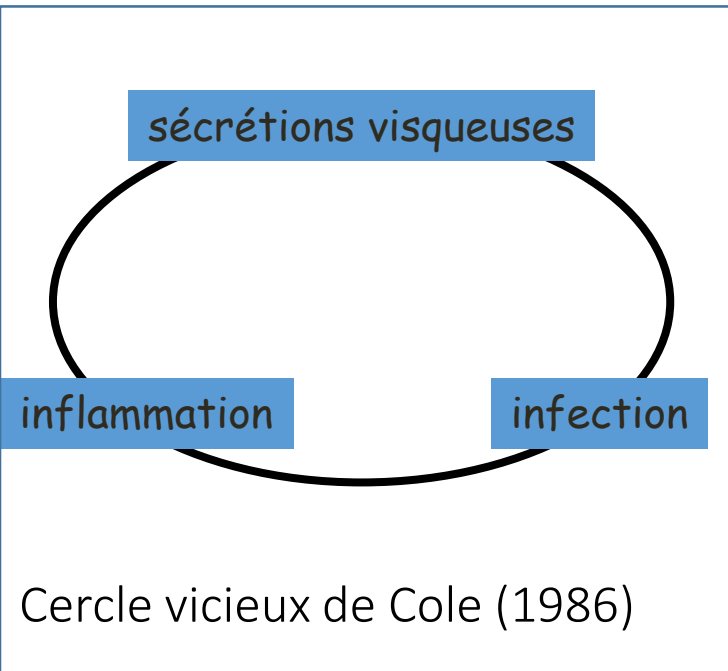
Infection bactérienne bronchique, inflammation et mucoviscidose



Infection bactérienne bronchique chronique

Quelles bactéries dans la mucoviscidose?





■ Conséquences du PA dans les DDB

- Evans, 1996
 - EFR de base + mauvaise
 - ↗ déclin VEMS

- Wilson CB. 1997
 - Hospitalisations plus fréquentes
 - EFR de base + mauvaise (colonisation >3ans)
 - Altération qualité de vie

- Martinez-Garcia, 2007
 - ↗ déclin VEMS
 - ↗ exacerbations
 - ↗ inflammation systémique

Pyocyanique = signe l'aggravation !

Score pronostique de la BTS: Bronchiectasis Severity Index

TABLE 3 The Bronchiectasis Severity Index

Domain	Points
Age years	
<50	0
50–69	2
70–79	4
≥80	6
Body mass index kg·m⁻²	
<18.5	2
≥18.5	0
FEV₁ % predicted	
>80	0
50–80	1
30–49	2
<30	3
Hospital admissions in the past 2 years	
Yes	5
No	0
Exacerbation frequency in the past 12 months	
0–2	0
≥3	2
MRC dyspnoea score	
1–3	0
4	2
5	3
Bacterial colonisation	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Other potentially pathogenic microorganisms	1
None	0
Radiological severity	
≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis	1
<3 lobes involved	0



0–4 points: low risk of hospitalisation and mortality; 5–8 points: moderate risk of hospitalisation and mortality; ≥9 points: high risk of hospitalisation and mortality. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; MRC: Medical Research Council.

Score pronostique en Espagne: FACED

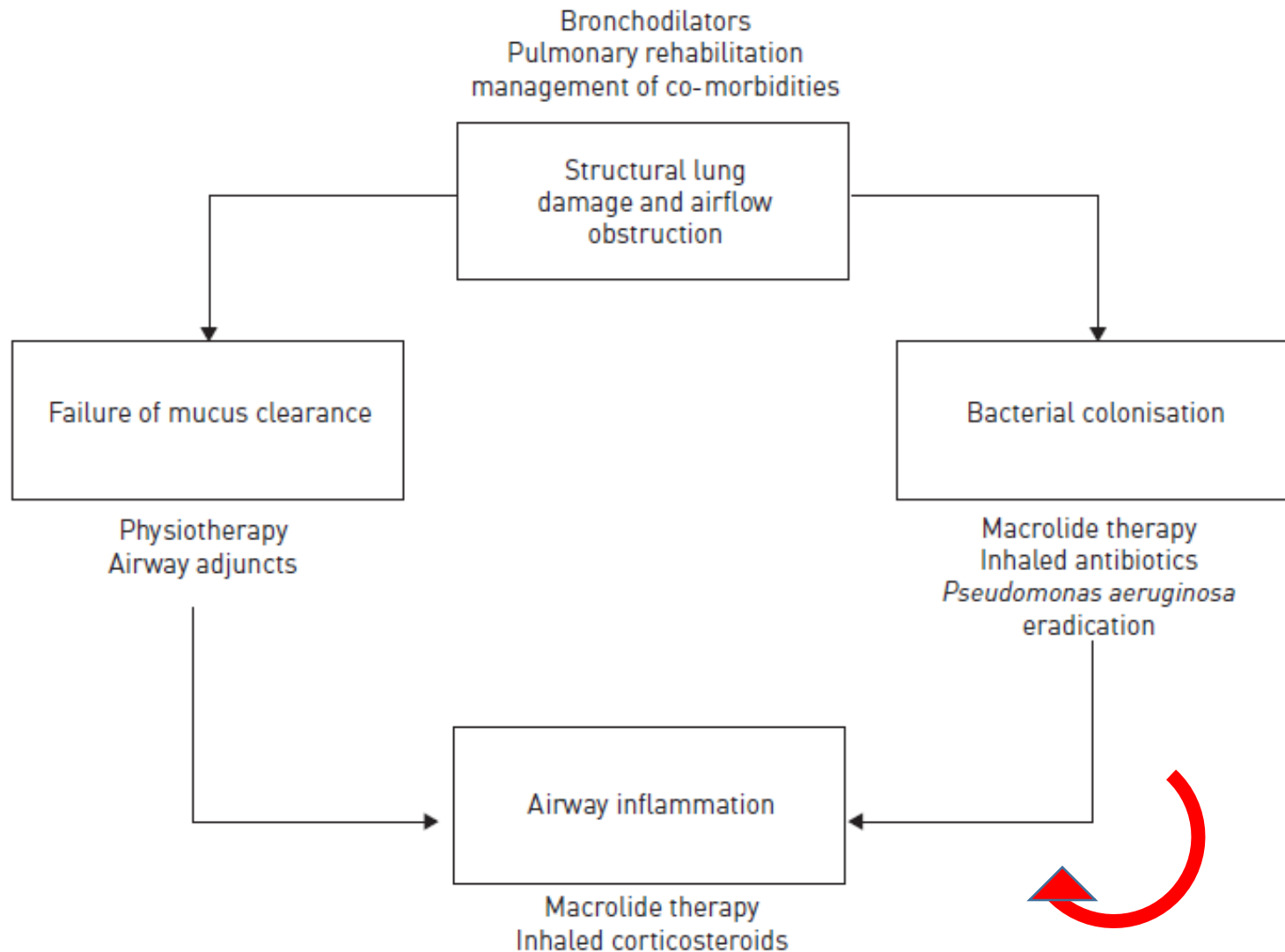
TABLE 6 Final score, cut-off points of the dichotomised variables and scoring of each variable

	Points
Chronic colonisation by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
No	0
Yes	1
Dyspnoea mMRC score	
0-II	0
III-IV	1
FEV1 % predicted	
≥ 50%	0
< 50%	2
Age	
< 70 years	0
≥ 70 years	2
Number of lobes	
1-2	0
> 2	1

Maximum score 7 points. mMRC: modified Medical Research Council; FEV1: forced expiratory volume in 1 s.

La colonisation à pyocyanique est validée comme critère pronostique défavorable dans les DDB.

Traitements de l'infection bronchique dans la mucoviscidose



Les antibiotiques à court et long terme réduisent l'inflammation bronchique et systémique.

- **27 patients + genta nébulisée (80 mg x 2), 12 mois**
 - **Paramètres inflammatoires systémiques, locaux et microbiologiques**
- A 12 mois (fin de traitement)
 - **↘ charge bact, ↘ inflammation locale et générale** par rapport à l'état de base et au groupe placebo
 - ICAM1, sélectine-E,
 - IL8, IL-1 β , TNF α
- A 15 mois (3 mois d'arrêt),
 - Perte du bénéfice

Place de l'antibiothérapie: dans la mucoviscidose

a-Traitement de la primo-colonisation

- indiquée pour la colonisation à PA
- en discussion pour le SARM

b-Traitements d'entretien

- antibiothérapie inhalée chez les colonisés chroniques à PA

c-Traitement des exacerbations respiratoires:

- 14 jours
- voie orale si Staphylocoque, streptocoque, Haemophilus influenzae
- voie IV si Pseudomonas aeruginosa ou équivalents entérobactéries (*Achromobacter xylosoxiens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, ...) et dans certains cas pour le SARM.

Döring , JCF 2012.

Treatment of lung infection in patients with CF₂

Antibiothérapie inhalée dans l'infection à PA: un traitement au premier plan.

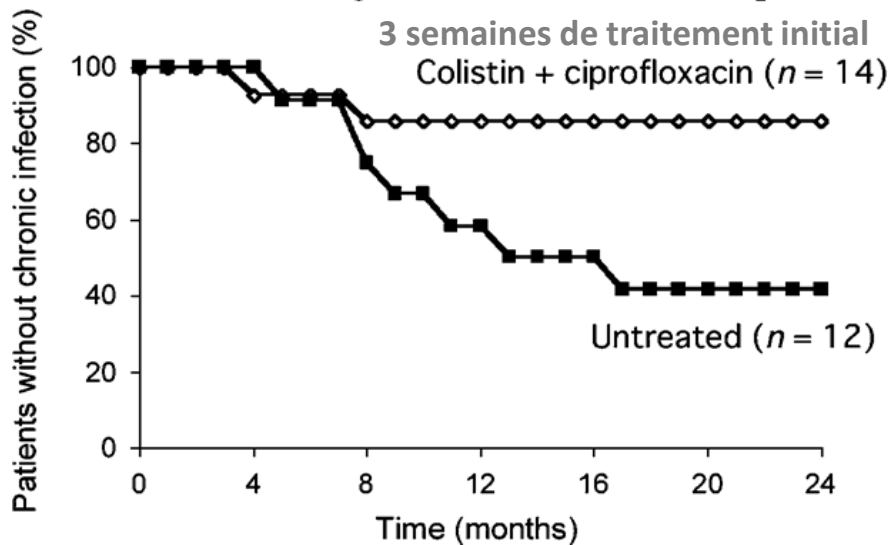
COLIMYCINE solution inhalée

- Préconisée par les Danois dans les années 1990
- Très utilisée en Europe, pas aux USA.
- Peu d'études cliniques
- Dose moyenne 2 Mux2/j

a-Traitement précoce de la primocolonisation à *PA* dans la mucoviscidose: éradication?

Colimycine inhalée + ciprofloxacine

Effect of early antibiotic treatment on development of chronic *P. aeruginosa* infection in CF patients



Protocole danois initial

-1^{ère} identification PA:

Coli 1Mux2/j + cipro orale 3 semaines

-2^{ème} identification PA:

Coli 2Mux3/j + cipro orale 3 semaines

-3^{ème} identification PA et suivantes:

Coli 2Mux3/j + cipro orale 3 mois

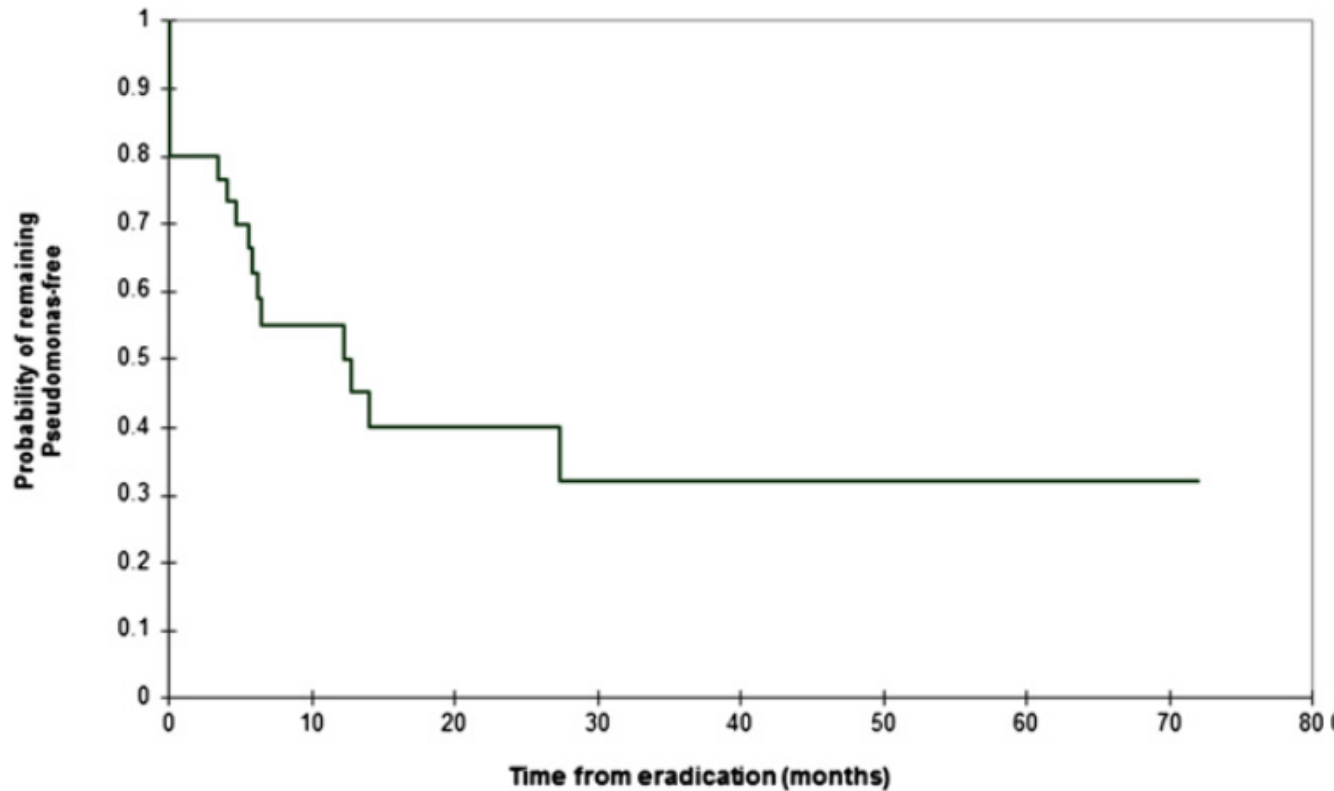
Valerius, Lancet 1991

Hoiby, JCF 2005

Une éradication prolongée et une diminution des exacerbations peuvent être obtenues après traitement anti-PA, dans les DDB ? (1).

- Étude rétrospective 2004-2012
- 30 patients DDB, VEMS 62%, suivi médian 26 mois
- Inclusion :
 - colonisation chronique sans traitement antérieur
- **(Cefta + genta 15 j IV) + (coli 2M x 2, 3 mois) ± (cipro 500mg x 2, 3mois)**
ou
(coli 2M x 2, 3 mois) ± (cipro 500mg x 2, 3mois)

Une éradication prolongée et une diminution des exacerbations peuvent être obtenus après traitement anti-PA, dans les DDB. (2)



Eradication

- **initiale** 24 patients (80%)
- **Persistante** 13/24 à 14 mois, 30% à 70 mois

Une éradication prolongée et une diminution des exacerbations peuvent être obtenues après traitement anti-PA, dans les DDB (3)

- ↘ Exacerbations (4 à 2), signif ds gp non éradiqué
- ↘ nb hospitalisations ds gp éradiqué
- EFR idem
- **Recolonisation (11/24) à 6 mois, souche S**

a-Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*: quel traitement antibiotique dans les DDB?

- **Un traitement antibiotique précoce d'éradication est recommandé car le taux d'éradication est élevé: 63 -100 % (moyenne 81%).**
- **Pas de recommandation sur le schéma préféré dans les DDB.**
- **Tous les traitements sont équivalents dans la mucoviscidose! (Cochrane 2015).**
- **Apports d'experts de EMBARC (Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration, an ERS Task Force):**
 - **Si patient stable: antibiotique oral et/ou inhalé.** La tobramycine inhalée seule sur 28 jours est efficace sur l'éradication dans l'ECBC et sur la clinique.
 - Une cure d'antibiotiques IV peut être indiquée:
 - d'emblée en cas d'exacerbation respiratoire
 - ou en cas d'échec de l'antibiothérapie inhalée.

Antibiothérapie nébulisée: molécules disponibles/en développement dans la mucoviscidose

Table 1. Overview of current and potential future inhaled antibiotics for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis.

Treatment	Research phase	References
<i>Current therapies</i>		
Tobramycin inhalation solution (TOBI, Bramitob)	Approved for use in the USA and European countries	–
Aztreonam lysine for inhalation (Cayston)	Approved for use in Australia and the USA, and conditionally approved in Canada and the European Union	–
Colistimethate sodium (Colomycin and Promixin)	Approved for use in European countries only	–
Tobramycin PulmoSphere inhalation powder (Novartis)	Approved for use in European countries and Canada	–
Dry powder colistin (Forest)	Approved for use in European countries only	Westerman <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁵ ; Westerman <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁶ ; Westerman <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁷
<i>Potential future therapies</i>		
Ciprofloxacin PulmoSphere inhalation powder (Bayer Schering Pharma)	Phase II ^a	Stass <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁴
Fosfomycin/tobramycin (Gilead)	Phase II ^a	Wilson <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁸
Levofloxacin solution for inhalation (Mpxx Pharmaceuticals)	Phase III ^{a,b}	Geller <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁹ ; Griffith <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁰
Liposomal ciprofloxacin (Aradigm Corporation)	Phase II ^a	Bruinenberg <i>et al.</i> , 2008 ⁶¹
Liposomal amikacin for inhalation (Insmad Inc.)	Phase II ^{a,b}	Dupont <i>et al.</i> , 2008 ⁶² ; Okusanya <i>et al.</i> , 2009 ⁶³
TIS PARI T100 (PARI) ^c	Phase I ^a	Hubert <i>et al.</i> , 2009 ⁶⁴ ; Denk <i>et al.</i> , 2009 ⁶⁵

b-Traitement antibiotique de la colonisation chronique à PA

Objectifs du traitement: baisse des symptômes

- Nombre d'exacerbations, hospitalisations
- Diminution des symptômes quotidiens? (qualité de vie?)
- VEMS??

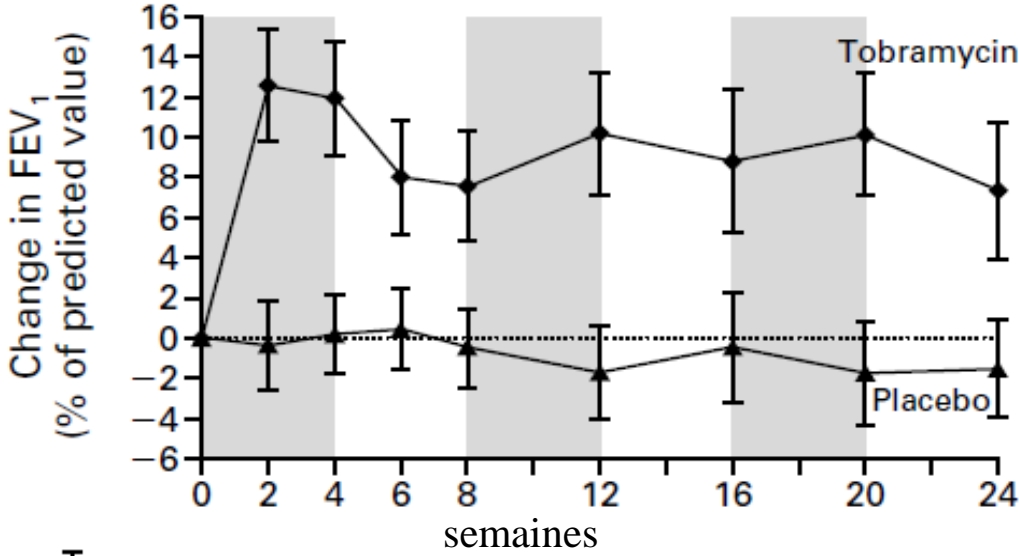
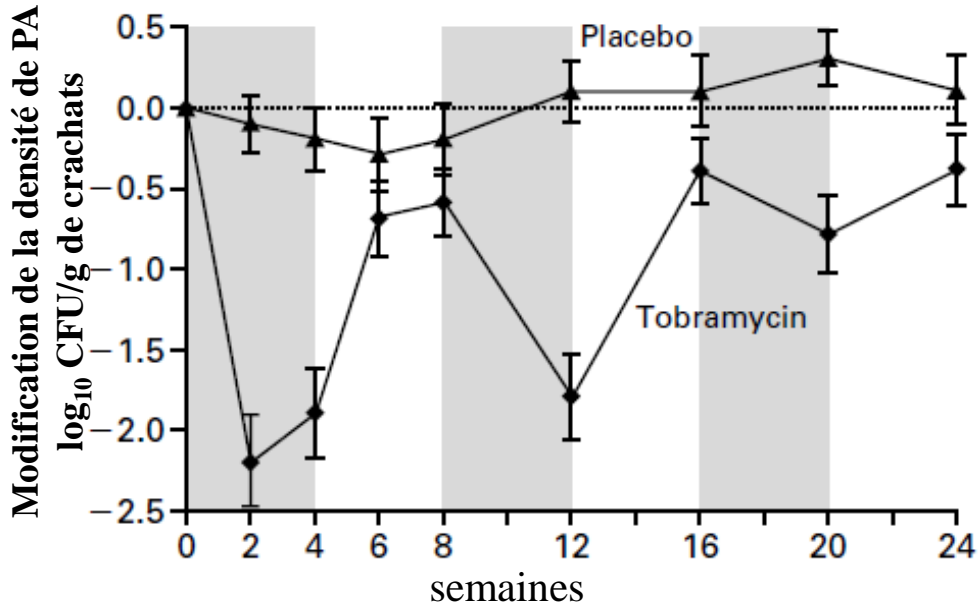
Cochrane review en 2015: sur les DDB:

les antibiotiques prolongés à visée anti-PA diminuent de moitié le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations.

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

Tobramycine inhalée (TOBI®) dans la mucoviscidose

Etude randomisée contrôlée
520 patients (âge moyen: 21 ans)
Tobramycine inh. 300 mgx2/j
Cycles de 28 jours on-off
24 semaines



Groupe TOBI/placebo

- augmentation VEMS (moyenne 10%)
- diminution hospitalisations (de 26%)
- diminution de la densité de PA

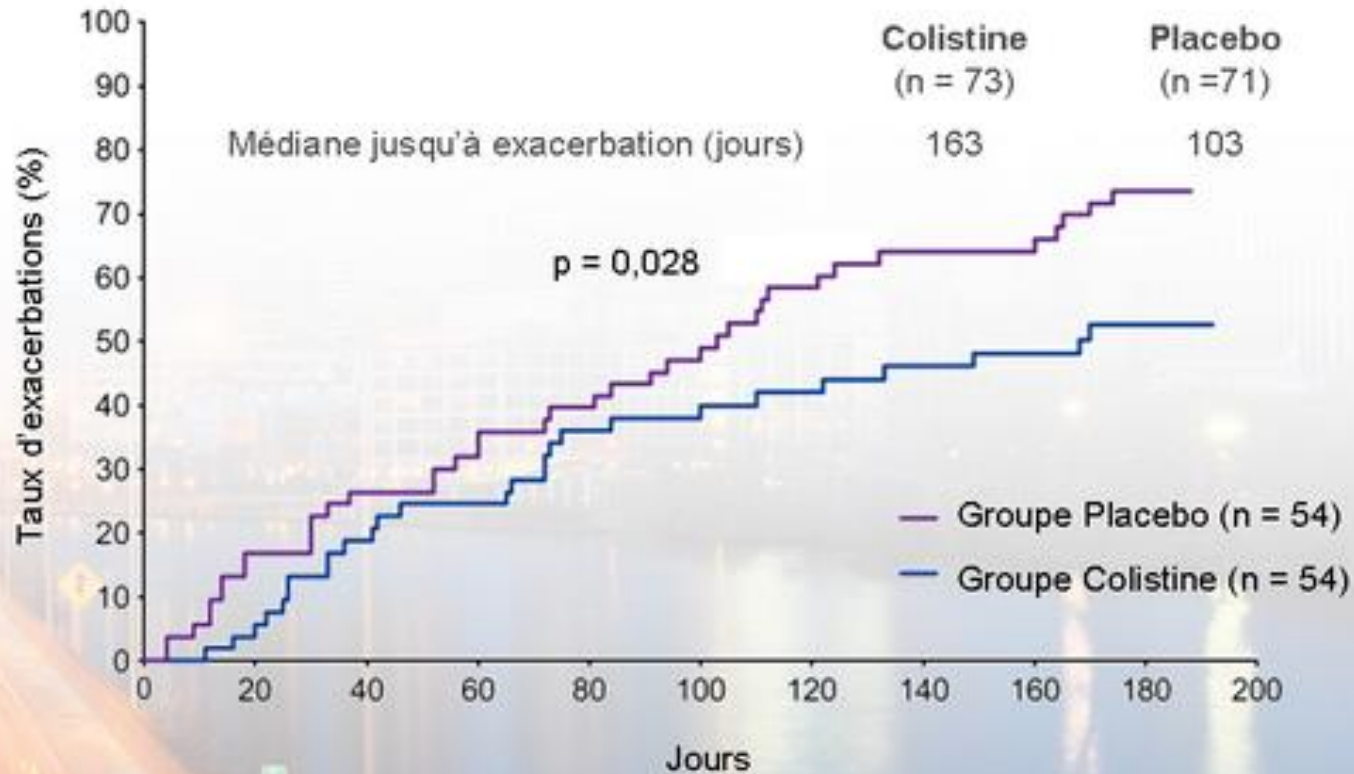


Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection

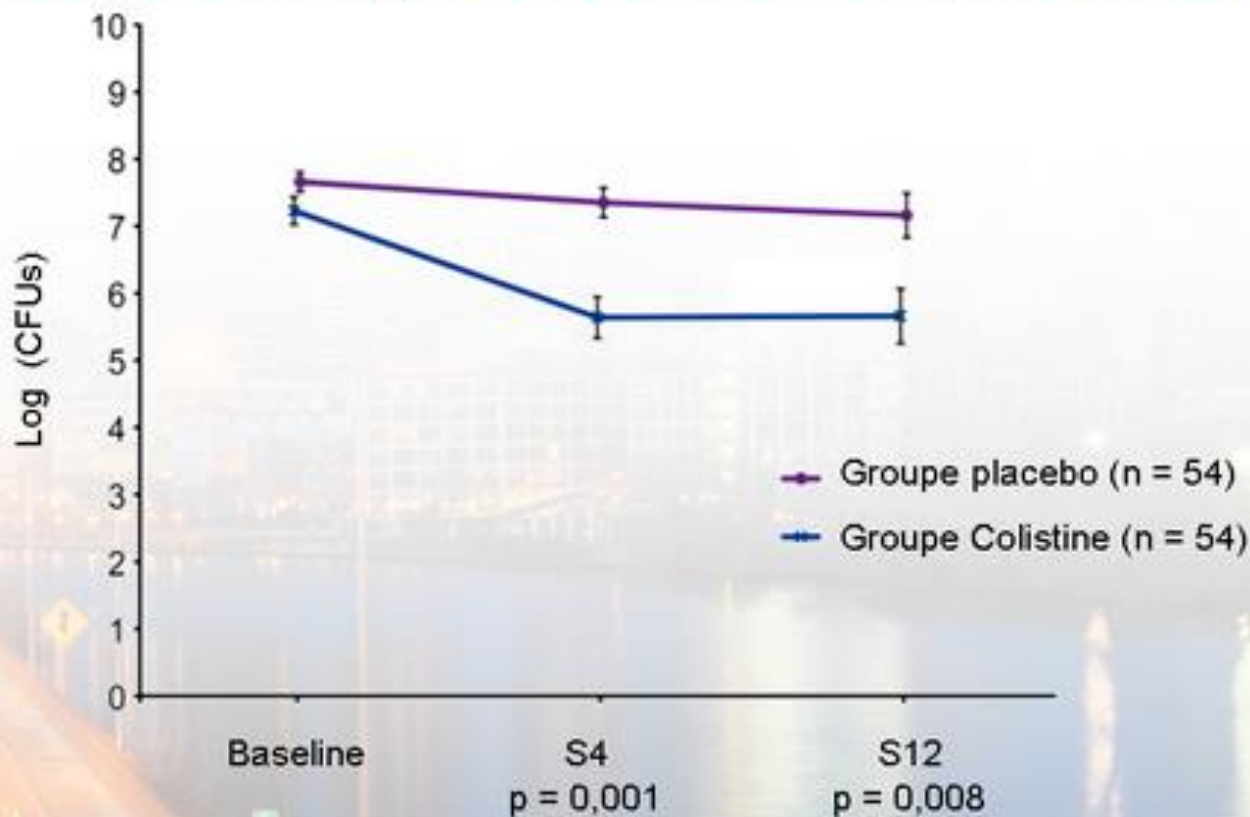
Charles S. Haworth¹, Juliet E. Foweraker², Peter Wilkinson³, Robert F. Kenyon⁴, and Diana Bilton⁵

- **Colimycine nébulisée dans les DDB**
 - *Multicentrique*
 - *144 dilatations des bronches colonisées à *Pseudomonas aeruginosa*, état stable*
 - *59 ans, VEMS 57%*
 - *1 MU x 2 versus placebo pendant 6 mois chez 144 patients,*
 - *critère principal : **délai de survenue 1^{ère} exacerbation***
 - *Critères secondaires de jugement secondaire :*
 - *Variation quantité de *Pseudomonas aeruginosa**
 - *score de qualité de vie de Saint Georges (SGRQ).*

Délai de survenue d'une première exacerbation (population avec observance $\geq 80\%$)



Modification de la concentration du *P. aeruginosa* dans l'expectoration



b-Traitement de l'infection chronique à PA: dans la mucoviscidose. Et dans les DDB?

Place importante des antibiotiques inhalés.

Inhaled antibiotic	ATS guidelines 2013	ECFS Guidelines 2012
Inhaled tobramycin 28 days on/off	Mod-severe disease A Mild disease B	All patients with chronic PA infection
Inhaled aztreonam 28 days on/off	Mod-severe disease A Mild disease B	Patients who require additional treatment
Inhaled colistin Continuous	No-recommendation	All patients with chronic PA infection
Continuous alternating atb	??? Area of research	? Use in patients with unstable or deteriorating disease

c- Traitement des exacerbations respiratoires dans les DDB

- Se mettre d'accord sur une définition: experts d'EMBARC:
 - Augmentation des crachats
 - Crachats plus sales, plus visqueux
 - Aggravation de la toux, dyspnée.
 - Baisse du VEMS ou altération de l'état général : inconstants.
- Protocoles variés suivant les pays:
 - Ciprofloxacine seule 15 jours (500mg , voire 750 mg x2/j)
 - Et /ou ATB inhalée 4 semaines
 - Ou antibiothérapie orale autre: macrolide, augmentin (microbiome?)
 - Si échec ou sévérité d'emblée: cure intra-veineuse 15 jours.

Infection bronchique: antibiotiques intraveineux

Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA.

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) Maxi 20/kg/j acide clav (E) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A)	3 à 4	= (A) > (E)
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge > 12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4	=
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)	>
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3	>
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3	>
Meropenem (indication hors AMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5 g	1 à 3	>
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3	>

Toxicité des antibiotiques inhalés

. Toxicité rénale des nébulisations

- Cas surtout décrits chez le greffé pulmonaire pour mucoviscidose
 - Clairance médicamenteuse post-greffe ↘ 40%
 - Administration concomitante de produits néphro-toxiques ?
- Dans DDB non CF
 - Co-facteurs: âge, énalapril, furosémide, PDC iodé, hypovolémie, diabète, HTA, antibiotiques néphrotoxiques

- Faut-il réduire les doses CF ?

. Toxicité auditive des nébulisations

- Dans l'étude de Ramsey dans la mucoviscidose (NEJM 1999), Tobi sur 6 mois: audiogrammes stables
- Hors CF ? Pas de données suffisantes.

Les autres traitements de l'infection bactérienne chronique: hors mucoviscidose?

- Effet à long terme sur le VEMS des **bronchodilatateurs**, en comparant au résultat du test de réversibilité en état stable:
 - 30% des patients sont répondeurs à long terme: le VEMS reste augmenté à 3-12mois, quelque soit le test de réversibilité initial.
 - Probabilité plus importante d'efficacité à long terme quand test de réversibilité positif.
 - 16% d'asthmatiques dans la cohorte.
 - Traitements inhalés très variés (CTS et/ou LABA et/ou LAMA).

Les macrolides au long cours dans les DDB

- En Europe, 30% des adultes avec DDB diffuses sont sous macrolides.
- Mécanisme? Effet anti-inflammatoire +/- anti-infectieux?
- Analyse de 3 études randomisées majeures chez l'adulte (Hill Chest 2016):
 - Population à exacerbations fréquentes (moyenne: 4/an), colonisation à PA 10-15%, 50% non colonisés, VEMS 65 à 80%.
 - Bras placebo vs macrolide

Macrolides au long cours dans les DDB: effets bénéfiques

Etude	Pathologie étudiée	Critère de jugement principal	Résultats principaux
EMBRACE Wong Lancet 2012	DDB non muco.	Exacerbations VEMS avant BD SGRQ à 6 mois	Exacerbations: - 52% Délai avant la 1ère exacerbation 104 jours (traité) vs 21j (placebo) VEMS pas de différence, Qualité de vie (SGRQ) : NS
BLESS Serisier JAMA 2013	DDB non muco.	Exacerbations	Exacerbations -43%, y compris si colonisation à <i>Pseudomonas</i> Déclin du VEMS: 2,2% (% de la théorique) de différence (p=0,04) Poids d'expectoration/j -5,4g Nombre de jours d'ATB pas de différence
BAT Altenburg JAMA 2013	DDB non muco.	Exacerbations	Exacerbations: -33,5% VEMS +1 % théorique/3 mois Bactériologie des crachats pas de différence

- **Kinésithérapie de drainage bronchique** dans les DDB: peu d'études significatives. *Cochrane review 2015* sur les techniques de drainage bronchique: amélioration significative de la qualité de vie, mais pas de données sur les exacerbations, les hospitalisations, le VEMS.
- **Réhabilitation respiratoire dans les DDB**: une revue de la littérature retrouve 4 études randomisées (164 patients) (Lee Arch Phys Med Rehabil 2016):
 - Amélioration du périmètre de marche à 8 semaines: + 67m en moyenne.
 - Diminution de moitié des exacerbations.
- **Mucolytiques**: *Cochrane review 2014*: études insuffisantes:
 - Pas d'études sur l'acétylcystéine
 - Pas d'effet bénéfique de la Rnase recombinée (Pulmozyme), voire effets secondaires (bronchospasme).

Thérapeutiques en développement dans les DDB

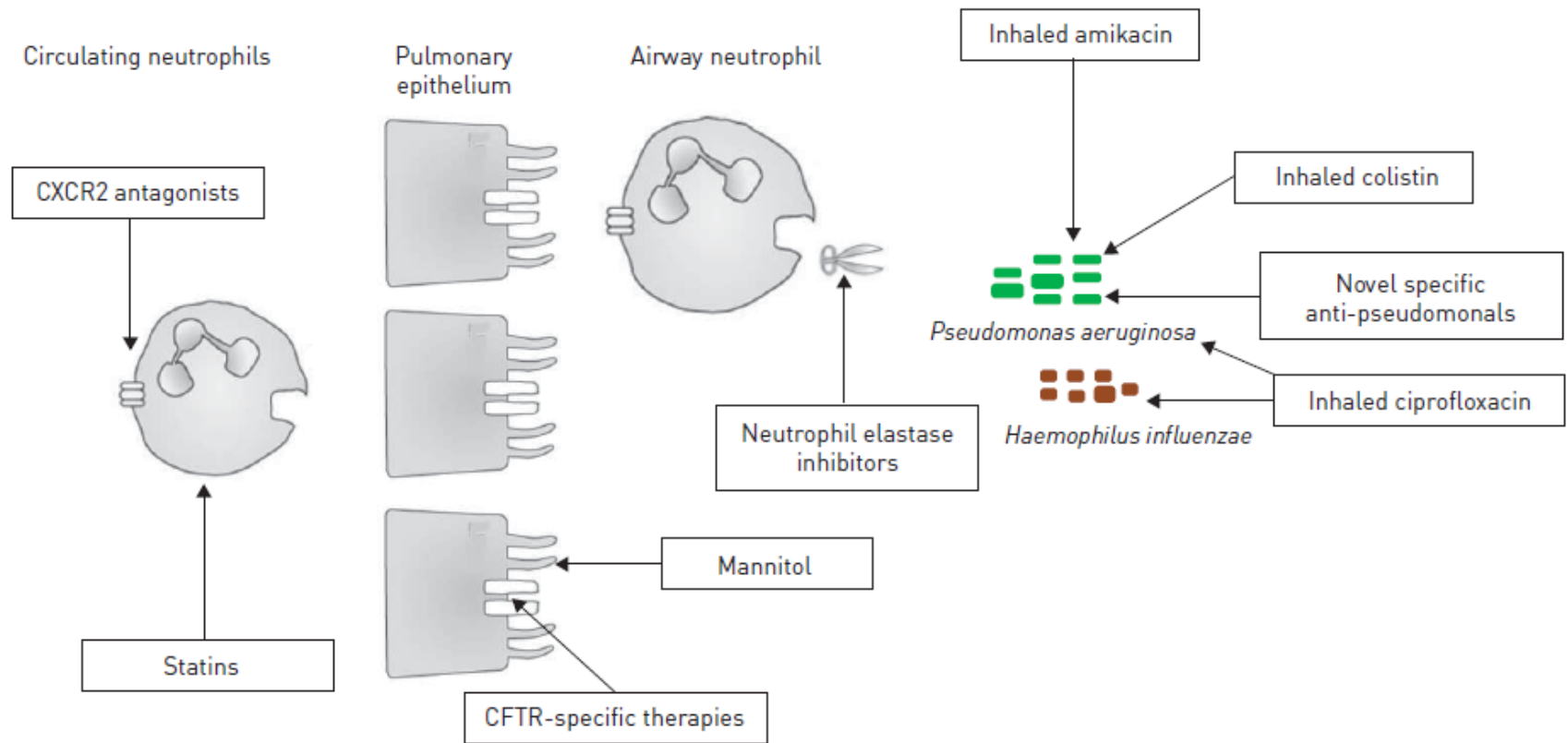


FIGURE 3 New therapies in development for bronchiectasis and their possible role. CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regular.

Le présent et l'avenir

Propositions thérapeutiques dans les DDB (EMBARC)

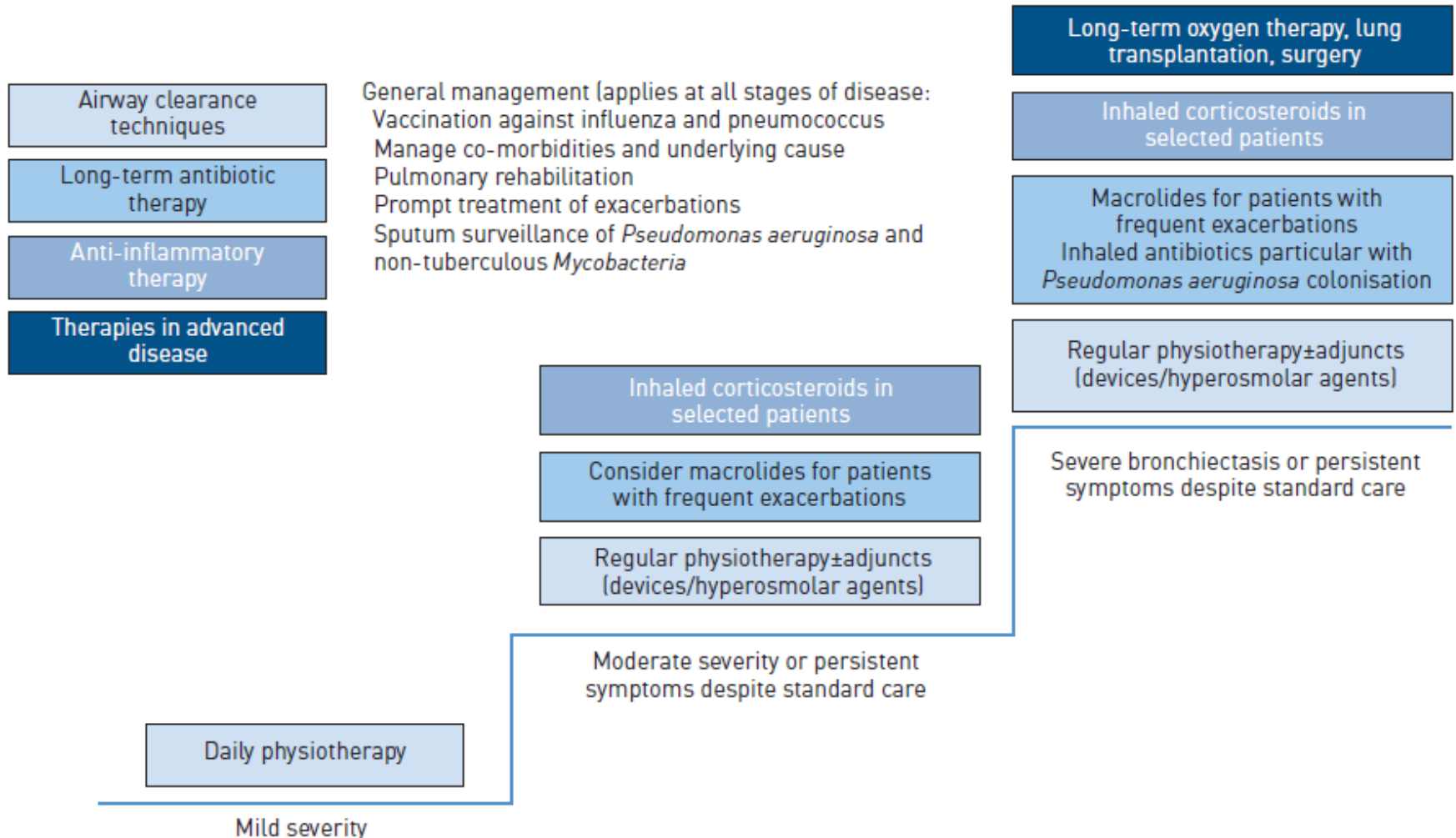
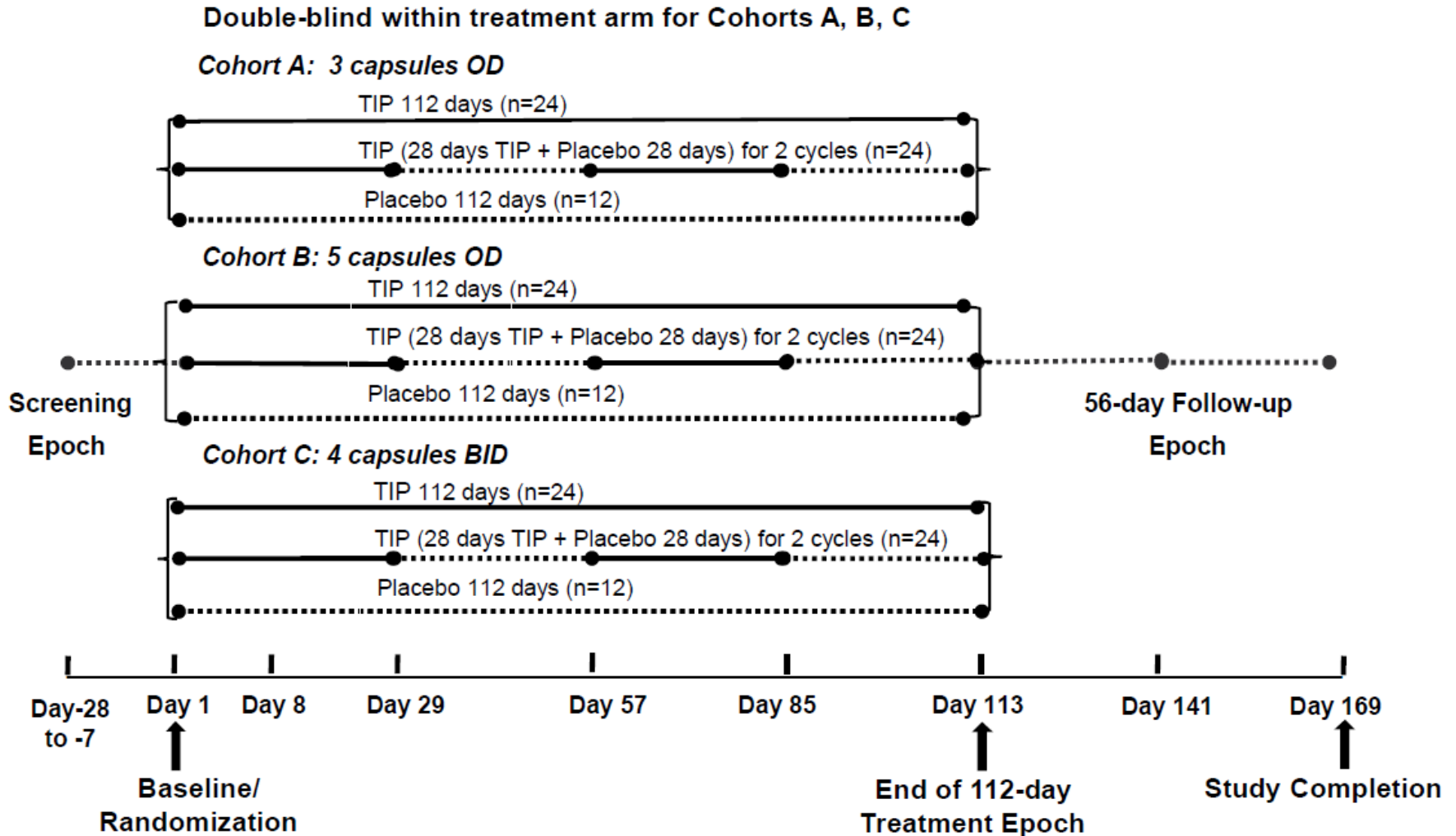


FIGURE 2 The stepwise management of non-CF bronchiectasis. Alternative oral antibiotics such as β -lactams or tetracyclines may be appropriate for patients intolerant or not suitable for macrolides.

Design de l'étude iBest1: TOBI podhaler dans les DDB



Au final

- **Dilatations de bronches:** : 1% de la population >70 ans.
- **Traitements dans les DDB= à visée anti-infectieuse bronchique:**
 - Protocoles plutôt formalisés dans la mucoviscidose
 - Dans les DDB:
 - À notre disposition: un état des pratiques européennes par EMBARC,
 - application des schémas thérapeutiques de la mucoviscidose probablement possible:
 - mais nécessité de le prouver sur des études avec des cohortes plus importantes et plus standardisées.
 - En pratique: ces protocoles sont utilisés.
- **Antibiotiques dans la DDB, population différente de la mucoviscidose :**
 - effets secondaires plus importants? liés à la dose/schémas thérapeutiques non extrapolables de la muco aux DDB? **Hypothèse que les principes thérapeutiques sont applicables dans les DDB en adaptant les protocoles.**
 - Coût? Population cible beaucoup plus large.