

Dilatation des bronches de l'enfant

Niveau de preuve de la prise en charge thérapeutique

Guillaume Thouvenin

Pneumologie pédiatrique – hôpital Trousseau

Université de pneumologie pédiatrique

Journée RespiRare® - janvier 2019



Introduction

- **Maladies respiratoires « rares » de l'enfant**
- **Peu d'études contrôlées randomisées**
- **Recommandations basées sur l'opinion d'experts**
- **Stratégie thérapeutique sans haute niveau d'évidence scientifique**
- **Antibiothérapie intégrées dans une prise en charge globale**
- **Impact de l'antibiothérapie (positifs et négatifs) :**
Quels critères d'évaluation?

Chang, Lancet 2018

Chalmers, Lancet 2018

Mc Callum, Front Ped 2017

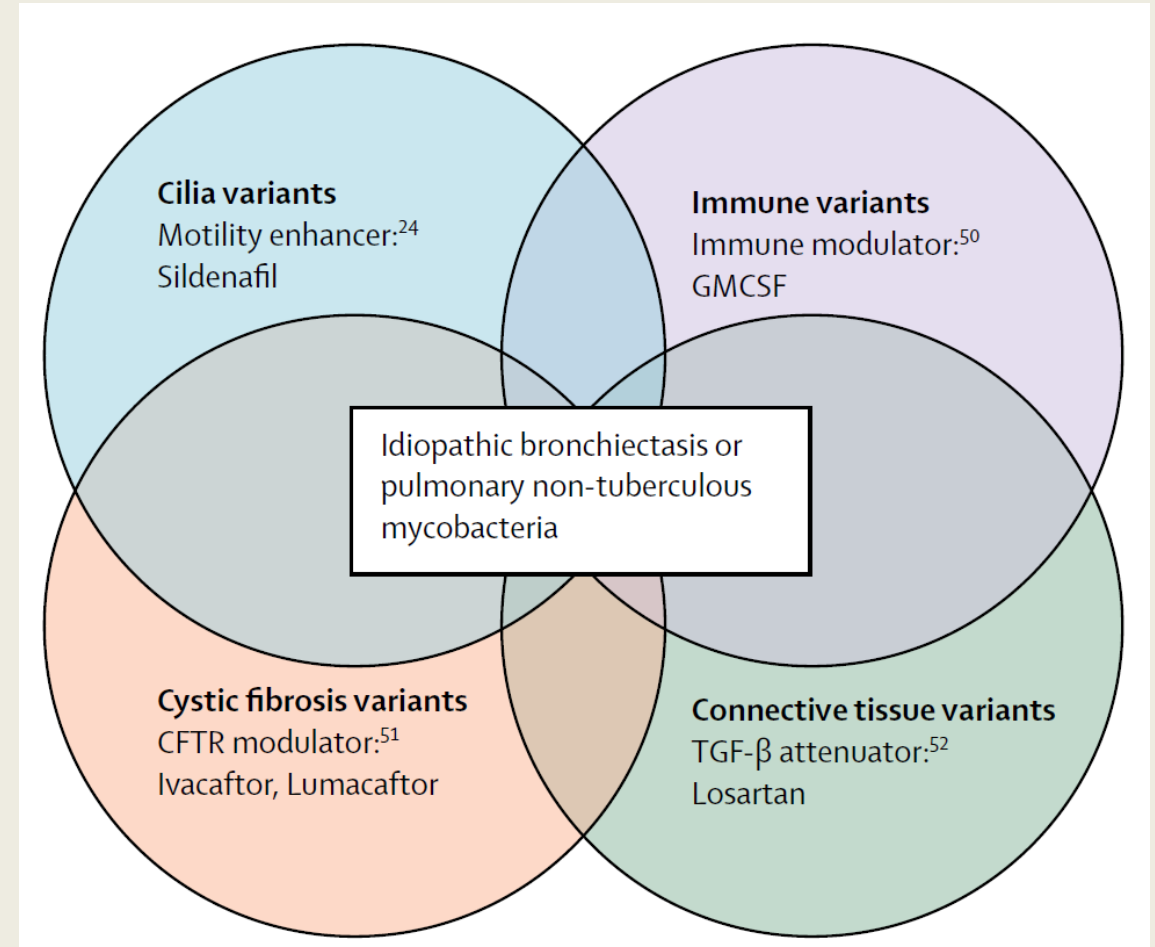
Quint, ERJ 2016

Plan

- 1. Grands principes de la prise en charge thérapeutique**
- 2. Antibiothérapie en cas d'exacerbations bronchiques**
- 3. Antibiothérapie continue**
- 4. Conclusions et perspectives**

Bronchectasies muco et « non muco » ?

- **CF :**
 - Soins et recherche mieux organisées : Réseau filière - CRCM associations
 - Morbi-mortalité plus importante
 - Modèle homogène transposable à tous ?
- **« Reclaiming the name bronchiectasis »**
 - Entité en soi
 - Physiopathologie propre (évolutif)
 - Peu d'intérêt économique
 - Recyclage de molécules testées dans la muco



Particularités pédiatriques

- **Définition des DDB ?**
- **Potentiel de réversibilité, quelque soit l'âge (cylindrique < variqueuse)**
- **Critères évolutifs vers les DDB ?**
 - Début précoce
 - Durée de la toux
 - Et en même temps...
- **Diagnostic précoce +++**

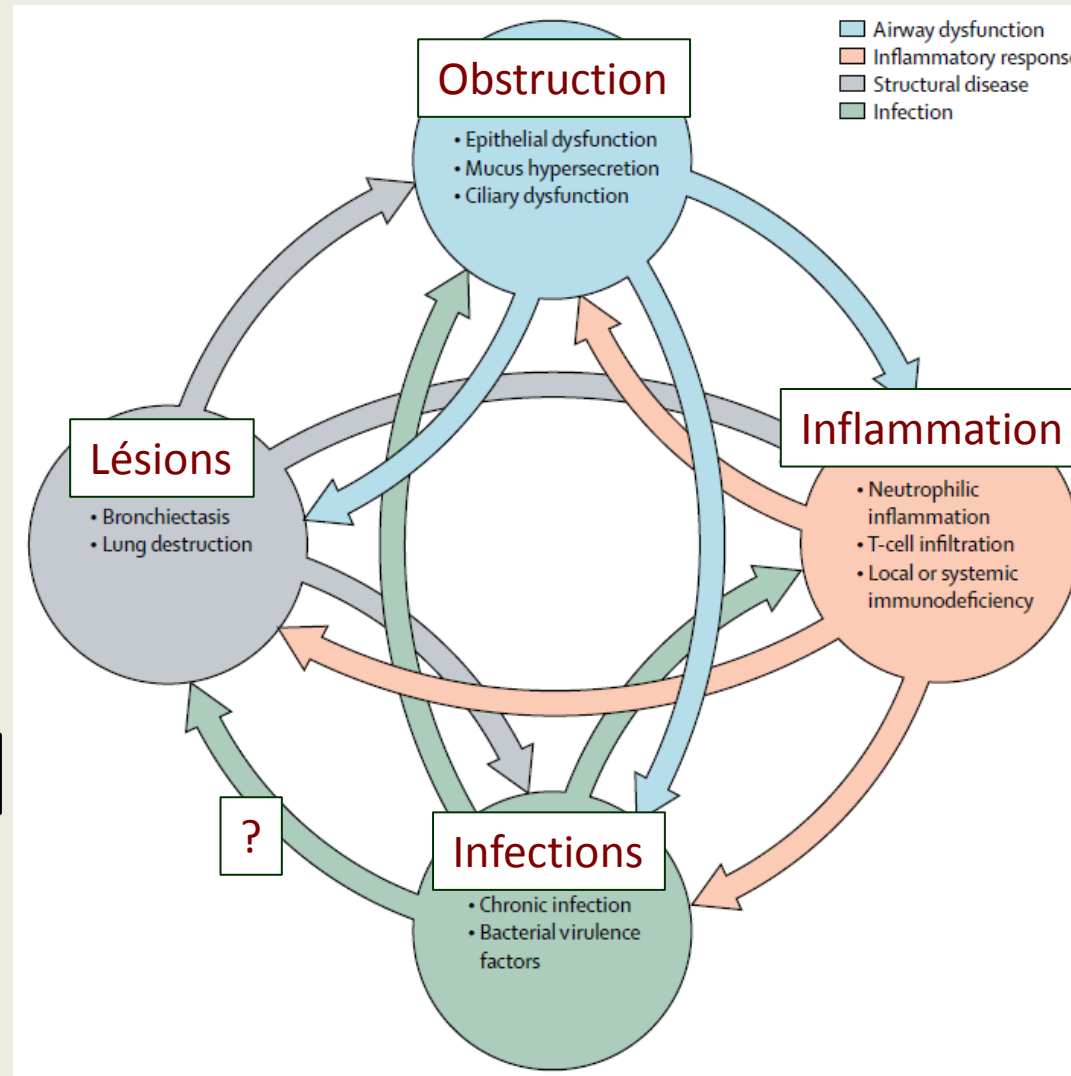
Kapur, Chest 2011

Chang, Ped Pulm 2016

Goyal, EJP 2016

Douros, Chest 2011

Le cercle vicieux ou vortex



Lésions fusiformes

Lésions kystiques

Lésions variqueuses

Cole, Eur J Resp Dis 1986
Flume, Lancet 2018

Prise en charge globale

- **Optimisation de la prise en charge (centre spécialisé pluridisciplinaire)**
- **Identifier une cause :**
 - Traitements ciblés (muco)
 - Comorbidités propres aux maladies
 - Déterminer un potentiel de réversibilité
- **« Treatable traits » : prise en charge des comorbidités**
- **Etudes chez le patient adulte, CF > non CF**

Treatable traits

Boaventura, ERJ 2018
Polverino ERJ 2017
Agusti, ERJ 2016

Underlying disease*
• Immunodeficiency
• Aspiration
• Structural airway lesions

Immunoglobulines
Alimentations

Infections
• *Pseudomonas aeruginosa*
• *Haemophilus Influenzae*
• Biofilm

Inflammation and airway secretions
• Eosinophilic, neutrophilic
• Airway clearance
• Mucolytics

Generic modifiable factors†
• Hygiene practices
• Malnutrition
• Vaccinations, etc

Comorbidities‡
• Airflow obstruction
• Extra-pulmonary (eg, sleep-related disorders, and upper airway disease)

Antibiothérapies

Tabac
Allergie
Psycho social
Sport
Vaccination
Observance

Corticoides inhalés ?
Azithromycine ?
Kinésithérapie ++
Mucolytiques –
SSH ?
Spiriva ?

Corticoides inhalés ?
Bronchodilatateurs ?
Azithromycine

Microbiome respiratoire

- **Avènement des technologies de séquençage**
 - Détermination de profil de communautés bactériennes dans le poumon
 - Diversité de bactéries en faible abondance chez le sujet sain
- **Concept de dysbiose :**
 - Perte de la diversité bactérienne chez les patients malades
 - Perte d'un certain équilibre du microbiome
 - Emergence d'une bactérie ou d'un groupe de bactéries
- **Inflammation chronique neutrophilique (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*)**
- **Index de diversité corrélé à la fonction respiratoire mais pas avec l'état clinique/antibiothérapies/cause sous jacente**

Cox, Plos One, 2017
Ishak, Front Ped 2017
Faner, ERJ 2017
- **Chez l'enfant ? Exemple des bronchites bactériennes persistantes...**

Antibiothérapies de courte durée

- Traiter une exacerbation respiratoire
- Définition clinique d'une exacerbation :
 - Augmentation de la toux et/ou de l'encombrement ≥ 3 jours
 - Changement de couleur des sécrétions, apparition de la dyspnée/douleur thoracique/hémoptysies
- Intérêt des EFR ?
- Intérêt de la radio thoracique ?
- Chaque maladie a sa définition : mucoviscidose – DCP – bronchiectasies ?
- Prouver l'efficacité d'un traitement et/ou soulager son patient

Kapur, Resp Med 2009

Kapur, Ped Pulm 2012

Hoppe, JCF 2018

Bonnes pratiques

- **Documenter l'infection**
- **Examen Cytobactériologique des Crachats**
 - Milieu de culture standard et mycologique
 - Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* et autres bactéries particulières à la mucoviscidose
 - Milieu de culture mycobactérie atypique
 - Antibiogramme systématique
- **Problématique chez les enfants les plus jeunes « qui ne crachent pas » :**
 - Kiné respiratoire +++
 - Sputum induit (SSH 3-7%)
 - Bronchoscopie avec LBA ?

Bactériologie dans les bronchiectasies

	Hare et al 2010 ⁵⁹ (n=45)	Kapur et al 2012 ⁶⁰ (n=113)	Maglione et al 2014 ⁶¹ (n=158)	Behcecci et al 2016 ¹⁵ (n=110)	Pizzutto et al ⁶² (n=860)	Verwey et al 2017 ⁶³ HIV n=42# No HIV n=14#		De Vries et al 2018 ⁶⁴ (n=138)
Study design	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Summary	Retrospective		Retrospective
Setting	Remote Indigenous Australia	Queensland Australia	Multicentre (Europe), PCD cohort	Izmir Turkey	6 countries, which includes 2 studies ^{59,65} in table	Johannesburg South Africa	HIV positive negative	Queensland Australia
Males (%)	67	57	51	51	NS	48	36	138
Time period	2007-2009	1992-2009	1990-2011	2005-2015	2003-2012	2011-2013		2010-2016
Median age, months (range)	28 (8-122)	63 (3-195)	60 (24-192)	Mean 167 (SD 39)	range 0.4 to 19 yrs	11 (IQR 7-13)	7 (IQR 6-8)	31 (6-71)
Indigenous ethnicity (%)	100	23	NS	NS		96.9		NS
Specimen type	BAL	BAL	Sputum	BAL	BAL, sputum, UA	BAL, sputum, TA		BAL
Diagnostic threshold for BAL studies*	>10 ⁴ cfu/mL	≥10 ⁵ cfu/mL	Repeated samples (>3)	NS	Mixed	Unclear		>10 ⁴ cfu/mL
Respiratory pathogens (%)				Unclear				
<i>H. influenzae</i>	47	32	48	8	40	36	38	66
<i>S. pneumoniae</i>	18	14	11	5	20	13	12	24
<i>M. catarrhalis</i>	20	8	3	NS	9	12	8	20
<i>S. aureus</i>	4	5	15	1	8	11	11	7
<i>P. aeruginosa</i>	not detected	6	7	5	8	7	3	4
<i>M. pneumoniae</i>	NS	2	NS	NS	NS	NS	NS	not detected
<i>Klebsiella species</i>	NS	not detected	NS	1	NS	6	4	not detected
NTM	NS	not detected	NS	NS	NS	NS	NS	not detected
<i>Aspergillus species</i>	not detected	not detected	NS	NS	NS	NS	NS	not detected
Respiratory viruses	NS	12	NS	NS	NS	NS	NS	31
No pathogens	42	51	NS	NS	NS	NS	NS	12

Bonnes pratiques et leurs limites

- **Antibiothérapie adaptée aux germes incriminés**
- **Peu d'études d'efficacité**
- **Protocoles :**
 - **PNDS DCP 2018**
 - **Guidelines internationales (bronchiectasies « adultes »)**
- **Oral si exacerbation non sévère**
- **Cure longue ? Forte dose ?**
- **Quid des ECBC négatifs ?**
- **Quid des ECBC systématiques positifs chez patients asymptomatiques?**

Chalmers, AJRCCM 2012

Goyal, Lancet 2018

Grimwood, Lancet 2018

Polverino, ERJ 2017

Pasteur, Thorax 2010

Antibiothérapie continue

- Antibiothérapie > 3 mois
- Indications :
 - ≥ 3 exacerbations / an
 - Infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Rationnel :
 - Diminuer les symptômes ?
 - **Diminuer les exacerbations ?**
 - Ralentir la détérioration de la fonction respiratoire ?
 - Ralentir l'aggravation des lésions radiologiques ?
- Ne pas être délétère... à titre individuel et collectif
- Antibiothérapie inhalée / azithromycine / antibiothérapie orale autre

Pasteur Thorax 2010

Polverino ERJ 2017

Infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*

- **Définition :** > 50% des ECBC positifs à *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) sur 1 an (avec au moins 4 ECBC réalisés à plus de 1 mois d'intervalle)
- **Physiopathologie :**
 - Capacité à produire un biofilm protecteur
 - Facteurs de virulence inhibant la phagocytose et limitant le battement ciliaire
- **Evolution respiratoire des patients colonisés à Pa :**
 - Facteur de risque d'exacerbations / hospitalisations / mortalité / qualité de vie
 - Chez les patients atteints de mucoviscidose
 - Chez les patients adultes atteints de bronchectasies
 - **Corrélation avec le déclin de la fonction respiratoire ?**

Araujo, ERJ 2018

Hilliam ERJ 2017

Traitements inhalés et bronchectasies

- **Tobramycine et gentamycine inhalés chez l'adulte :**

- Diminution de la charge bactérienne mais uniquement le temps du traitement
- Diminution du risque d'exacerbation de 28%

- Pas d'effet sur le taux d'hospitalisation
- Pas d'amélioration de la qualité de vie

- Bronchospasme dans 10-40% des cas

*Vallières ERJ 2017
Murray AJRCCM 2011
Barker AJRCCM 2000*

- **Colistine inhalée chez adultes :**

- n= 144 patients avec infections chroniques à Pa
- Colistine versus placebo
- Pas de diminution du délai de la première exacerbation
- Amélioration de la qualité de vie +++

Haworth AJRCCM 2014

Traitements inhalés et bronchectasies

- **Aztréonam chez adultes :**

- 2 études randomisées versus placebo (n = 266 et 274)
- Pas d'effet clinique (qualité de vie ?)
- Interruption de traitement pour effets secondaires
- Biais de population

Barker, Lancet Resp Med 2014
Nadig, AJRCCM 2016

- **Ciprofloxacine liposomale inhalée ORBIT 3-4 :**

- Résultats préliminaires
- 582 patients exacerbateurs fréquents infecté à Pa
- Diminution du délai de la première exacerbation
- Diminution du taux d'exacerbation

Haworth, AJRCCM 2017

- **Ciprofloxacine poudre sèche RESPIRE 1 :**

- n : 582 patients
- 2x2 bras : 14 jours on-off et 28 jours on-off
- Diminution du délai de la première exacerbation et du taux d'exacerbations seulement pour schéma 1

De Soyza ERJ 2018

- **Ciprofloxacine poudre sèche RESPIRE 2 :**

- n : 416 patients, même schémas
- Pas d'efficacité
- Biais : patients plus sévères mais moins exacerbateurs, Asie et Europe de l'Est

Aksamit, ERJ 2018

Brodts, ERJ 2014

Serisier, Thorax 2013

Azithromycine et bronchectasies

- **4 RCT AZT versus placebo 6-12 mois**
 - Diminution de la fréquence des exacerbations chez 341 adultes (OR = 0,34, 95%IC 0,22-0,54)
 - Petites cohortes de population homogène
 - Effet non démontré chez l'enfant (« free of exacerbations »)

Kelly, Cochrane 2018
Hare, 2015
Altenbourg, JAMA 2013
Wong, Lancet 2012
- **1 étude pédiatrique :**
 - Étude multicentrique randomisée
 - AZT versus placebo, durée = 2 ans (1 fois par semaine)
 - N = 89 enfants indigènes (Australie) de 1-8 ans
 - Diminution du taux d'exacerbation
 - Augmentation du portage de bactérie résistante (Staphylocoque aureus méthiline résistant), persistant après l'arrêt du traitement

Valéry, Lancet Resp Med 2013
- **Observance thérapeutique +++ : si >70%, diminution significative de la charge bactérienne**

Rogers, Lancet 2014

Antibiothérapie orale prolongée

- Pneumologue pédiatre : ennemi public numéro 1 pour l'infectiologue
- Non utilisée dans la mucoviscidose...
- Rationnel : idem que pour l'azithromycine
- Indication classique :
 - Bronchite chronique avec atélectasie récente ou impactions mucoïdes
 - Exacerbations multiples
- Inspirer de la bronchite bactérienne persistante...
- Modalité pratique : choix des antibiotiques, durée ?
- Un peu de bonne pratique :
 - Limiter les indications aux exacerbateurs fréquents sans alternatives thérapeutiques
 - Rationalisation et plus de rigueur (ECBC, TDM)
 - Association avec une prise en charge globale (kinésithérapie)

*Kantar, ERJ 2017
Chang, Chest 2016
Delacourt, Ach Ped 2013*

Messages clefs

- **Approche thérapeutique globale et personnalisée**
- **Besoin d'homogénéiser la prise en charge thérapeutique des patients atteints de dilatation des bronches**
- **Mais nécessité de plus d'essais thérapeutiques :**
 - **Population homogène, exacerbateurs fréquents**
 - **Objectif principal :**
 - **Fréquence des exacerbations (définition consensuelle)**
 - **Qualité de vie**
 - **VEMS ?**

Perspectives

- **Au travail !**
- **Groupe de travail RespiRare[®] (JC Dubus, V Houdoin)**
 - Etude AziStop
 - RCP DDB (immunologistes, DCP, généticiens, infectiologues)
 - PNDS DDB
- **Collaboration avec les pneumologues adultes**
- **Registre européen EMBARC depuis 2015, ERN Lung**