

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Sommes-nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Vidal Thomas



Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?

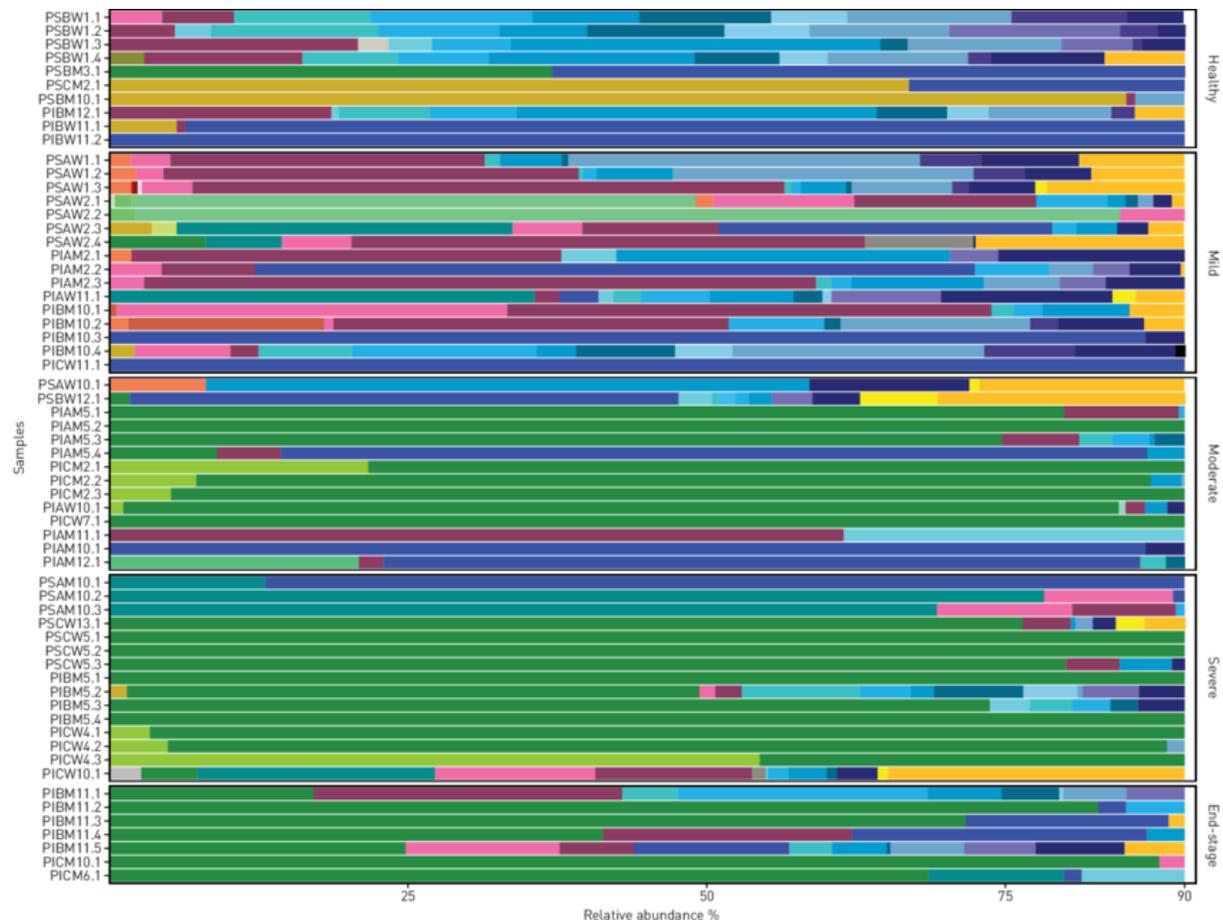
Tavs Qvist (Copenhague, Danemark)

Pourquoi éradiquer les germes le plus tôt possible ?

- Avant le changement de phénotype vers des formes mucoïdes et « des petites colonies »
- Avant que le biofilm ne soit stabilisé
- Avant une réponse complète de l'hôte

Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?

Composition microbienne des crachats induits en fonction de la sévérité



Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?



Staphylococcus aureus

- Souvent le **premier micro-organisme** isolé dans l'enfance
- Reconnu comme germe spécifique : il est associé à un plus fort **risque de décès prématuré**.
- **Effet global** sur la fonction pulmonaire mal connu : de la simple colonisation à la vraie pathologie invasive ?
- Stratégie de prise en charge variée : **pas de bénéfice à 7 ans d'un traitement prophylactique**

Pseudomonas aeruginosa

- **Preuves robustes** de l'efficacité des traitements d'éradication (grade A)
- **Pas de preuve** de supériorité d'une stratégie par rapport à une autre
- **Rôle ++ des sinus** en temps que point d'entrée. Si échec du traitement habituel une cure antibiotique IV et une chirurgie ORL doit être considérée
- Stratégie de prise en charge variée : **pas de bénéfice à 7 ans de traitement prophylactique**
- Preuve faible de l'intérêt de **NE PAS** instaurer de traitement prophylactique (grade D)
- Forte recommandation pour l'introduction d'**antibiotiques inhalés**

Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?



Stenotrophomonas maltophilia

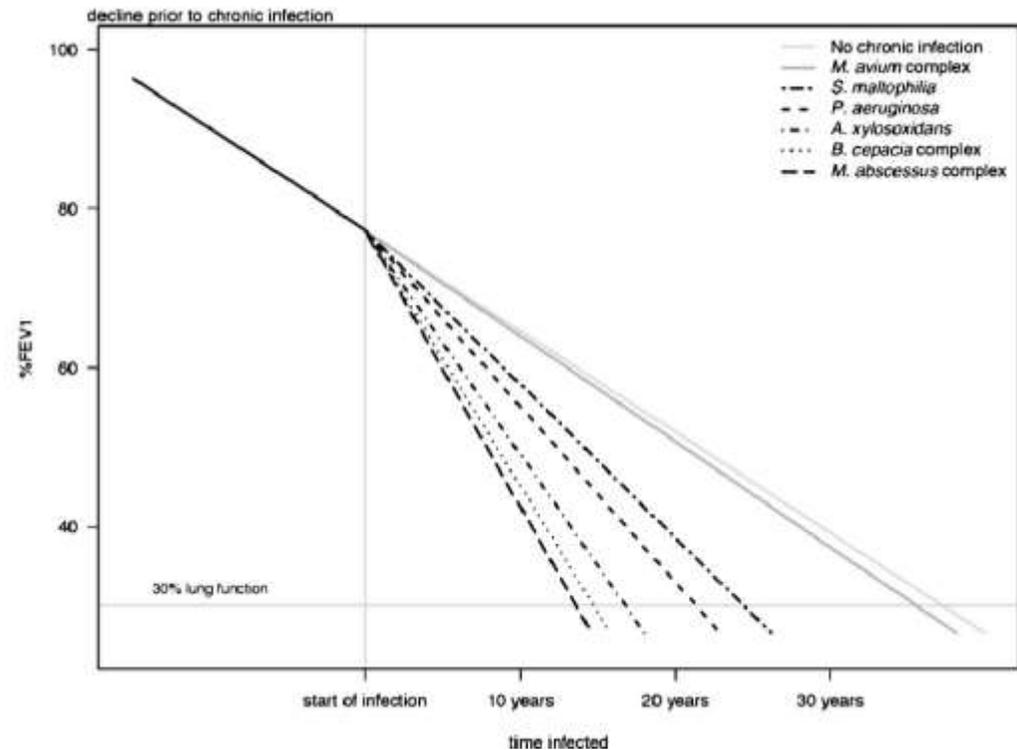
- Revue de littérature Cochrane : Amin R et Al. 2020
- « la revue n'a pas identifié de preuve suffisante pour une recommandation de prise en charge »
- « le clinicien doit utiliser son jugement clinique pour décider s'il faut ou non traiter l'infection à Stenotrophomonas maltophilia »

Mycobactérie abscessus

- Article : US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Andres Floto R et Al* :
- « Les quantités limitées de publication des données de la recherche et des essais cliniques fournissent des preuves insuffisantes pour statuer sur la meilleure façon de dépister, diagnostiquer, détecter et traiter les mycobactéries. »
- « la CF Foundation et l'ECFS ont formé un comité de cliniciens, scientifiques et experts en maladies infectieuses pour développer des recommandations dans la prise en charge des mycobactéries »

Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?

Effet sur la fonction pulmonaire d'une infection chronique du début à la phase terminale de la maladie chez les patients danois atteints de mucoviscidose





Quels agents pathogènes devrions-nous éradiquer?

Conclusion

- Les preuves pour l'éradication des pathogènes est :
 - *Parfois clair*
 - *Parfois manquant*
 - *Toujours en progrès*
- Le contexte est en train de changer
- Doit on changer les recommandations ? NON
- Appliquer plutôt les essais cliniques pour alimenter les preuves, les meilleures pratiques, contribuer aux registres et inclure les patients



Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

Susanna Esposito (Parme, Italie)

- Quand une antibiothérapie orale est-elle recommandée ?
- Quand une antibiothérapie IV est-elle recommandée ?
- Quand une antibiothérapie inhalée est-elle recommandée ?
- Quelle est la place de l'utilisation chronique de l'azithromycine ?

Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations



L'exacerbation pulmonaire

- Caractéristiques :

- Fonction respiratoire : - 10%
- Symptômes d'infections des voies aériennes :
 - Toux
 - Sécrétions purulentes
 - Essoufflement
- Baisse de la tolérance à l'exercice
- Perte d'appétit

- Causes :

infection/inflammation

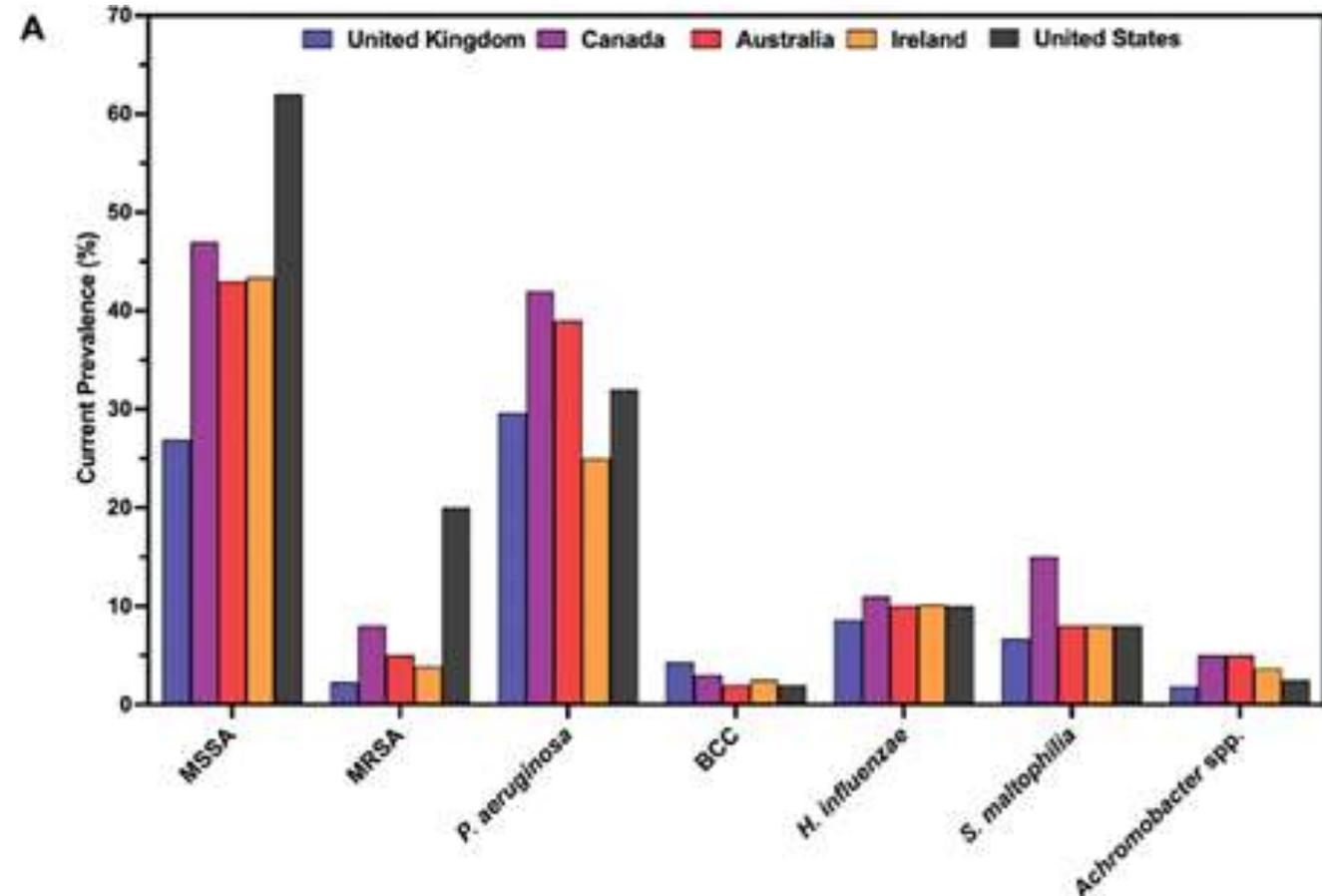
- Objectif du traitement :

- Revenir au statut pulmonaire antérieur
- Espacer les exacerbations

Les exacerbations répétées ont un mauvais impact sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie !

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

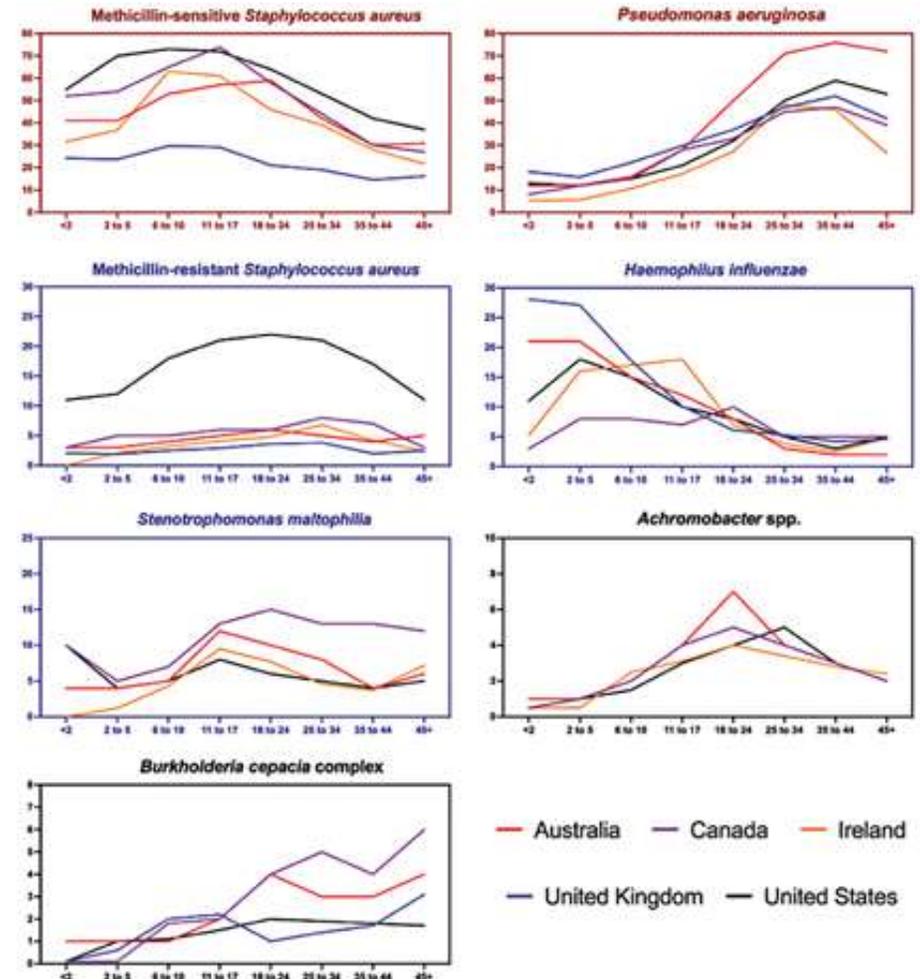
Prévalence globale des agents pathogènes classiques pour toutes cultures positives en 2020, comme indiqué par les données du registre des patients du Royaume-Uni, du Canada, de l'Australie, de l'Irlande et des États-Unis.



Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

Prévalence des agents pathogènes de la mucoviscidose pour toutes cultures positives stratifiées par groupes d'âge et par pays



Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

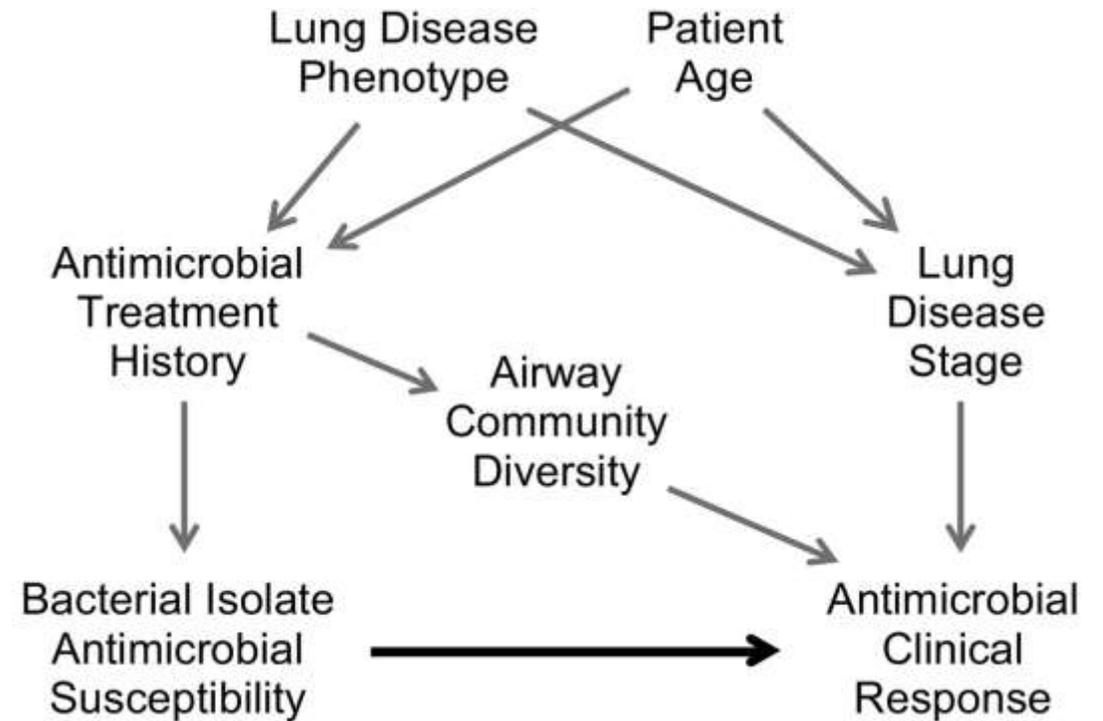


Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

- Des études récentes utilisant des techniques de PCR ont montré un **grand nombre d'espèces de bactéries** en hautes concentrations dans les bronches des patients atteints de mucoviscidose
- La question se pose alors de la pertinence de traitement se basant sur des tests standards de sensibilité aux antibiotiques
- Cependant, jusqu'à ce que d'autres preuves soient disponibles, le traitement des exacerbations est basé sur les résultats des cultures bronchiques.

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

Un graphique acyclique dirigé (DAG) d'une relation proposée entre la sensibilité antimicrobienne de l'isolat bactérien CF et la réponse clinique antimicrobienne.





Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations

Quand pas de culture bactérienne disponible → cible pathogène la plus probable

- Nourrissons et enfants avec une exacerbation bénigne ou modérée :
 - Staphylococcus aureus/Hemophilus influenzae:
→ Cloxaciline, acephalosporine, Trimetropine-sulfa
- Enfants et adultes avec une exacerbation plus sévère :
 - Pseudomonas aeruginosa
→ Traitement IV

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations



Staphylococcus aureus

- ++ Portage de staphylococcus aureus
- Sans infection → à traiter que si symptômes
- ++ colonisations persistantes
- Meilleure approche pas définie :
 - Dose ?
 - Durée ?

Burkholderia cepacia

- Cochrane 2020:
 - Manque d'étude
 - Pas de conclusion sur la meilleure stratégie à adopter
 - Traitement en tenant compte de :
 - Spécificité du patient
 - Les données in vitro de sensibilité antibiotique
 - Les réponses cliniques précédentes
 - L'expérience du praticien

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations



Antibiotiques inhalés

- 83% de prescription chez les patients au Royaume-Uni
 - 72% Colimycine
 - 50% Tobramycine
- Bonne efficacité
- ++ difficulté de tolérance et d'observance

Azithromycine

- >6 ans :
 - ++ Preuve AVEC infection chronique à Pseudomonas
 - +- Preuve SANS infection chronique à Pseudomonas
- Ne traite pas l'infection à Pseudomonas
- Bénéfice :
 - + VEMS
 - - Cure antibiotique
 - - Jours d'hospitalisation
 - + Poids
- Dose pour >40 kg : 500mg 3 fois/semaine

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations



Achromobacter xylosoxydans

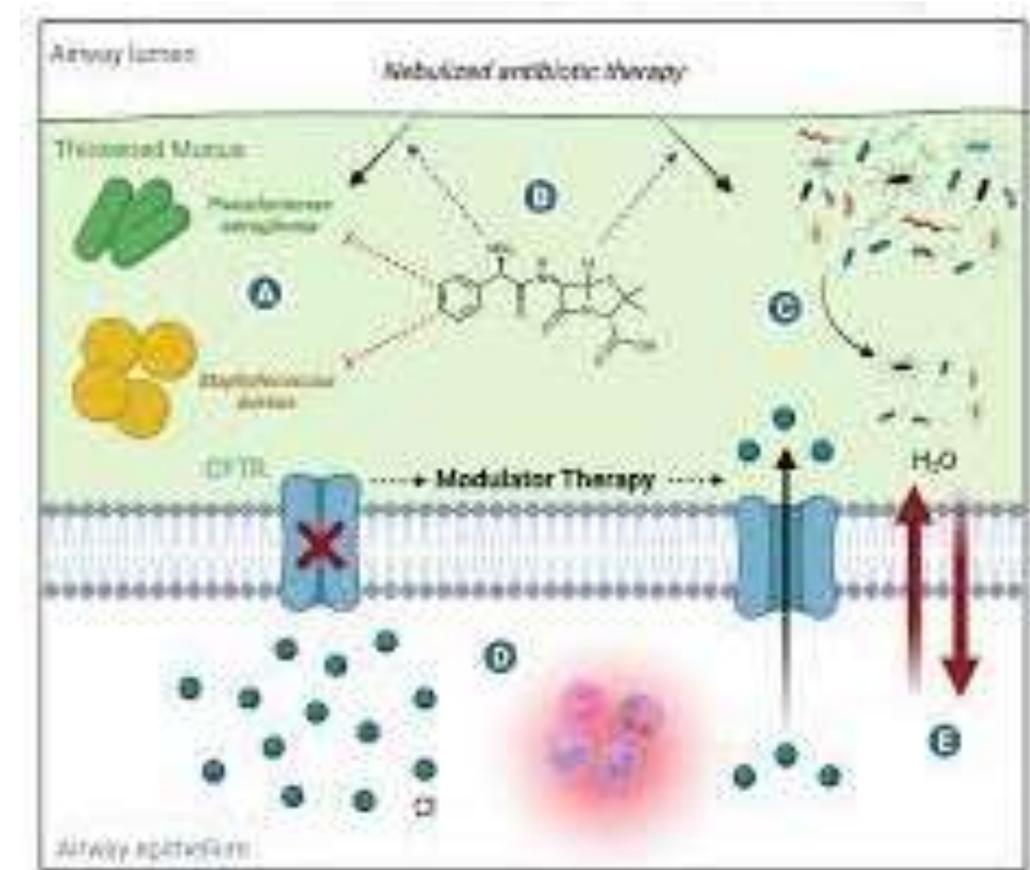
- Se comporte un peu comme Pseudomonas
- Joue sur la sévérité
- Conséquence sur la structure pulmonaire et la fonction respiratoire mal connue
- Consensus sur l'utilisation d'antibiotiques pour l'éradication
- Mais éradication difficile → pas de traitement standard établi
- Nouvelles possibilités avec de nouveaux traitements mais peu de données sur : dosage/durée/sécurité

Stratégies antibiotiques pour la gestion des exacerbations



Rôle des modulateurs

- A) Action antimicrobienne direct sur Staphylococcus et Pseudomonas
- B) Action synergique avec antibiotiques au long court
- C) Entraîne une diminution de la charge microbienne et de la restructuration relative des constituants du microbiome
- D) Propriété anti-inflammatoire
- E) Améliore l'hydratation et la mobilisation du mucus

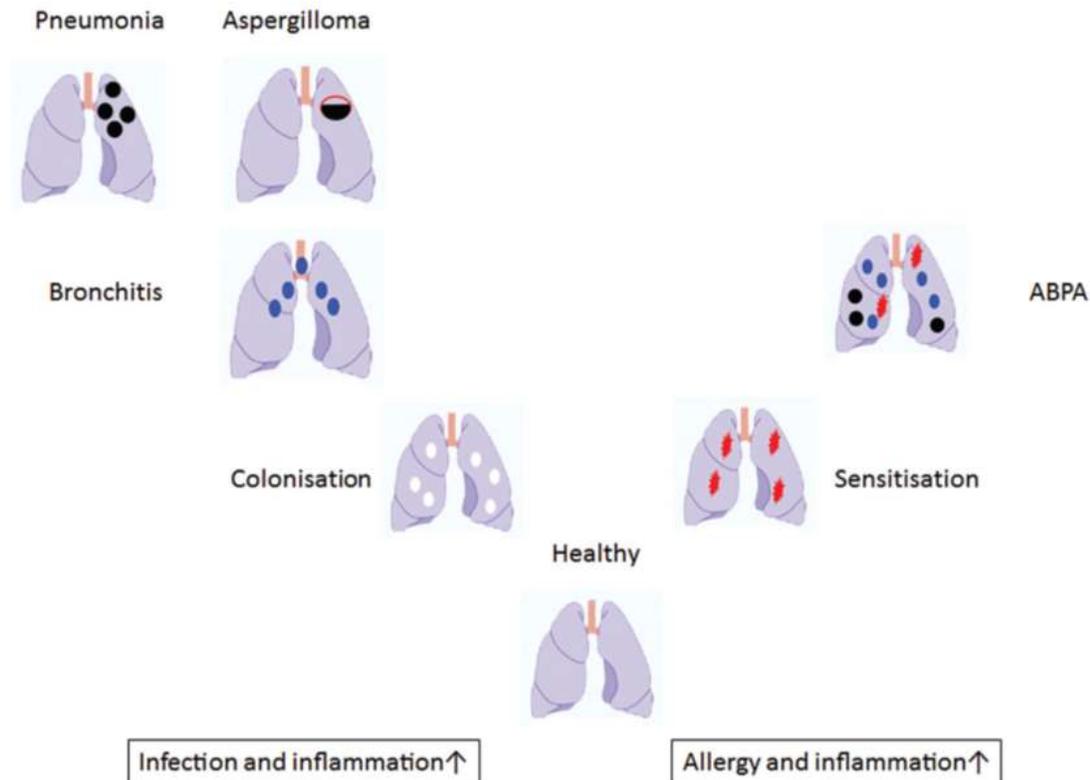


Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

How should we treat bronchopulmonary aspergillosis?

Carsten Schwarz (Potsdam, Allemagne)

Severity of Aspergillus-associated disease entities



- Aspergillus → 2^{ème} champignon le plus fréquent
- ++ Associé à la présence d'animaux de compagnie
- Diagnostic : qu'est ce qui fait consensus ?
 - Détérioration respiratoire sans étiologie
 - IgE totaux >1000 IU/ml
 - Réactivité immédiate au Prick test
 - Présence d'anticorps IgE à l'aspergillus
 - Présence d'anticorps IgG à l'aspergillus
 - Nouvelle anomalie radiographique non améliorée par antibiotiques

Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

How should we treat bronchopulmonary aspergillosis?



Recommandation de traitement de première ligne pour ABPA aigu

- 1. Prednisone → 1mg/Kg
- 2. Itraconazole → 2X200 mg
- 3. Contrôle clinique à 4 semaines
- 4. Si IgE et VEMS :
→ -25% prednisone
- Traitement 3-6 mois

Recommandation de traitement pour: deuxième/troisième ligne/non répondeur/effets indésirables

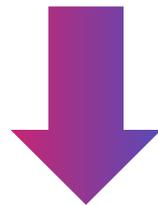
- 1. Methylprednisolone IV
 - 10-15 mg/kg
 - Jeunes enfants / ABPA récurrente / hypertension artérielle / effets indésirables des corticoïdes oraux
- 2. Anticorps monoclonaux
 - Omalizumab / Mepolizumab/ Dupilumab/ Benralizumab
 - ABPA récurrente / non-répondant aux corticoïdes / effets indésirables des corticoïdes / hypertension artérielle / CFRD
- 3. Traitements antifongiques Inhalés

Les critères de transplantation pulmonaire sont-ils différents pour les patients sous modulateurs?

Thomas Daniels (Southampton, Royaume-Uni)

Évolution de la transplantation ?

- 68 patients atteints de mucoviscidose greffés au Royaume-Uni en 2017-2018



- 9 patients atteints de mucoviscidose greffés au Royaume-Uni en 2021-2022

Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Les critères de transplantation pulmonaire sont-ils différents pour les patients sous modulateurs?



Recommandation actuelles de l'ISHLT consensus

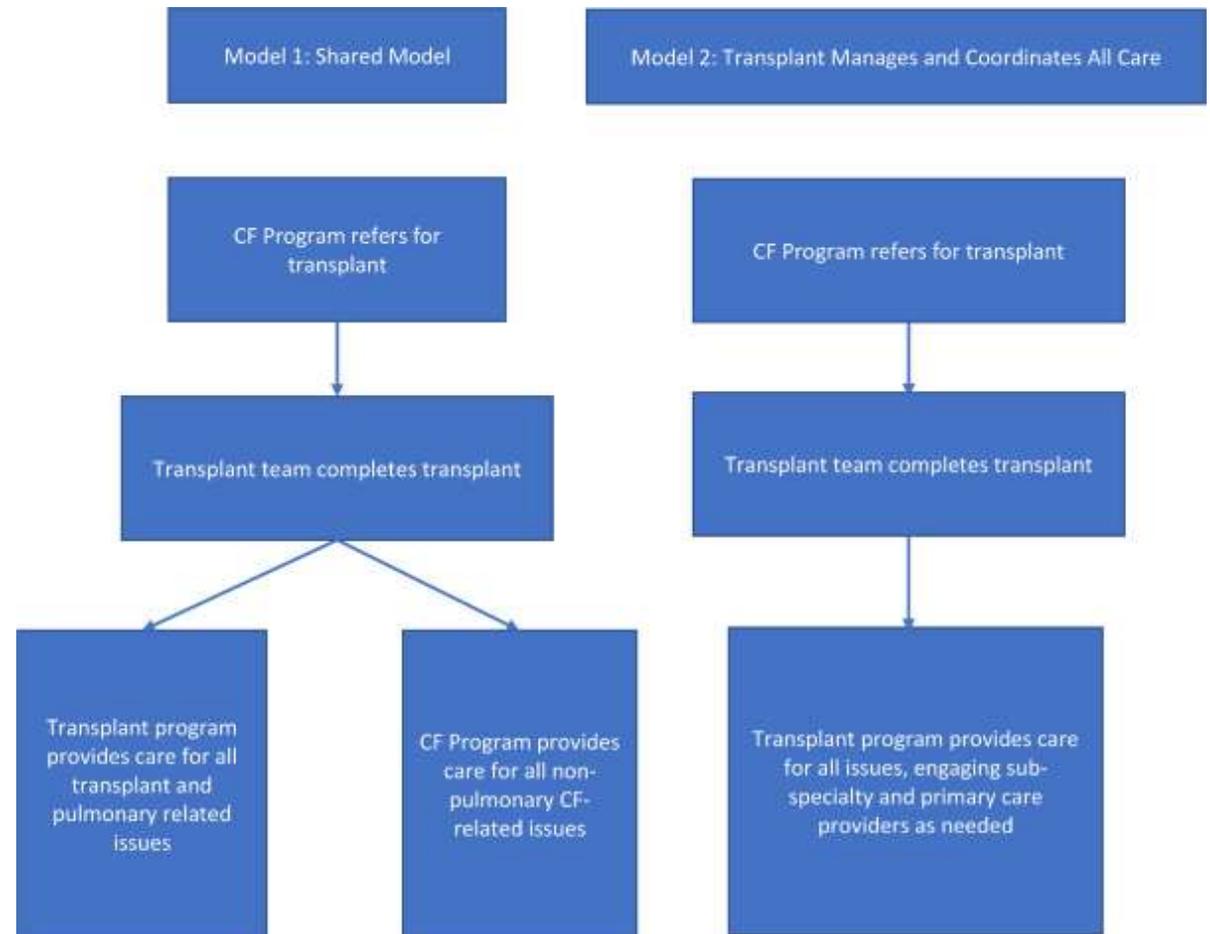
- VEMS < 30% chez l'adulte
- VEMS < 40% avec l'un de ces éléments:
 - TM6 < 400 m
 - Pco2 >50 mmHg
 - Hypoxémie
 - Détérioration du statut nutritionnel
 - 2 Exacerbations nécessitant une cure IV
 - Hémoptysie massive nécessitant une embolisation
- VEMS < 50% avec déclin rapide ++
- Exacerbation nécessitant une ventilation mécanique

Recommandation actuelles de la CFF

- VEMS < 50% avec déclin rapide ++
- VEMS < 40% avec marqueurs de survie raccourcie
- VEMS < 30%

Les critères de transplantation pulmonaire sont-ils différents pour les patients sous modulateurs?

Modèles de soins après une greffe pulmonaire pour les personnes atteintes de mucoviscidose



Sommes nous prêts pour de nouvelles recommandations cliniques ?

Les critères de transplantation pulmonaire sont-ils différents pour les patients sous modulateurs ?

Où les lignes directrices actuelles pourraient-elles être améliorées ?

Pour tous les patients atteints de mucoviscidose

- Groupe sanguin et considération de la taille
- Mesure objective de l'observance
- Attentes réalistes sur l'observance
- Critères d'exclusion plus claires et uniformes
- Reconnaissance de la santé mentale et des besoins d'apprentissage supplémentaires
- Amélioration de la communication Pré-Post Transplantation
- Amélioration de la prise en charge post-transplantation

Pour la transplantation chez les patients sous modulateurs

- ++ Données sur la co-observance
 - ++ Clarification sur la microbiologie pré-trithérapie
 - ++ Clarification sur les comorbidités
- Plus de données sur l'impact des modulateurs