



# **Pathologies infectieuses et pathologies respiratoires chroniques: les nouveautés de l'année 2014**

JF Boitiaux, Service de Pneumologie, Pontoise

**Pas de conflits d'intérêts à déclarer**

**Nouveautés 2014  
dans  
les DDB non muco**

Etat des lieux	Année	Type d'étude	Protocole	Type de patients	Critère principal	Résultats
Tobra	Barker, AJRCCM 2000	Random, aveugle *2, ITT N=74	Tobra 300 mg*2 28 j vs placebo	Stable, colonisés à Pyo	Baisse charge bactérienne J0-J28	-4,54 Log et 62% amélio clinique à J45
	Couch Chest 2001	Random, ouvert, N=74	Tobra 300 mg*2 28 j vs placebo	Stable, colonisés à Pyo	Baisse charge bactérienne J0 - J28/tolérance	-4,8 Log wheezing plus fréquent
	Scheinberg Chest 2005	Ouvert, ITT, N=41	Tobra 300 mg*2 pdt 2 sem*3	Etat stable, 4 exa/an	Efficacité clinique +microbS10	Amélio cli, éradication dans 6 cas
Cipro	Wilson ERJ 2013	Random aveugle*2, IITT N=124	Ciflox 32,5 mg *2 vs placebo	Stable, 2 exa/an, colonisé par bactérie	Baisse charge bactérienne J1-J28	50% de Pyo, pas de réduc significative
	Serisier Thorax 2013	Random, aveugle*2, ITT, N=42	Cipro Lipo *2/j pdt 2 sem*3	Stable, 2 exa/an, colonisé à Pyo	Baisse charge bactérienne J0-J28	-4,2 Log, tendance allongement avant exa
Tobra-Cipro	Bilton Chest 2006	Random, aveugle*2, N=53	Cipro po+Tobra 300*2 vs placebo	Exacerbation, colonisé à Pyo	Efficacité clinique à J21	Echec, wheezing plus fréquent
Tobra-Cefta	Orriols Respir Med 1999	Random, ouvert, N=15	Cefta 1g*2 et tobra 100mg*2 vs surv (1 an)	Non retour état base après exa Pyo	Hospi/Durée hospi/VEMS, CVF/AB	Moins hospi, séjour moins long
Genta	Murray AJRCCM 2011	Random, aveugle*1, N=65	Genta 80 mg vs sérum physio 1 an	Stable, 2 exa/an, colonisé Pyo	Baisse densité bactérienne à 1 an	Efficacité

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

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

- Première étude évaluant l'efficacité de la colimycine inhalée dans la DDB non muco colonisée à *Pseudomonas aeruginosa*
- Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle, colimycine (*1 million d'UI, 2 fois par jour pendant 6 mois*) versus placebo, multicentrique réalisée au Royaume Uni, en Russie et en Ukraine (35 centres). Etude réalisée en intention de traiter. (nébulisateur i-neb)



- Critères d'inclusion:
  - Age > 18 ans
  - DDB prouvées sur scanner
  - ≥ 2 cultures positives pour *P. aeruginosa* dans des prélèvements de l'arbre respiratoire dans les 12 derniers mois et culture positive pour *P. aeruginosa* dans un prélèvement réalisé au moment du screening
  - < 21 jours de la fin d'un traitement anti-*Pseudomonas* administré pour traitement d'une exacerbation

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

- Critère de jugement principal: durée jusqu'à exacerbation
- Critères de jugement secondaires
  - Efficacité
    - Durée jusqu'à exacerbation en fonction de l'observance
    - Sévérité de l'exacerbation
    - CFU de *Pseudomonas*
    - Poids/24 h des expectorations
    - Score SGRQ
  - Complications
    - Bronchoconstriction dans les 30 minutes suivant la première dose
    - VEMS
    - Sensibilité du *Pseudomonas* vis-à-vis de la colimycine
    - CFU d'autres pathogènes
    - Effets secondaires

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

	Colistin Group (n = 73)	Placebo Group (n = 71)
--	-------------------------	------------------------

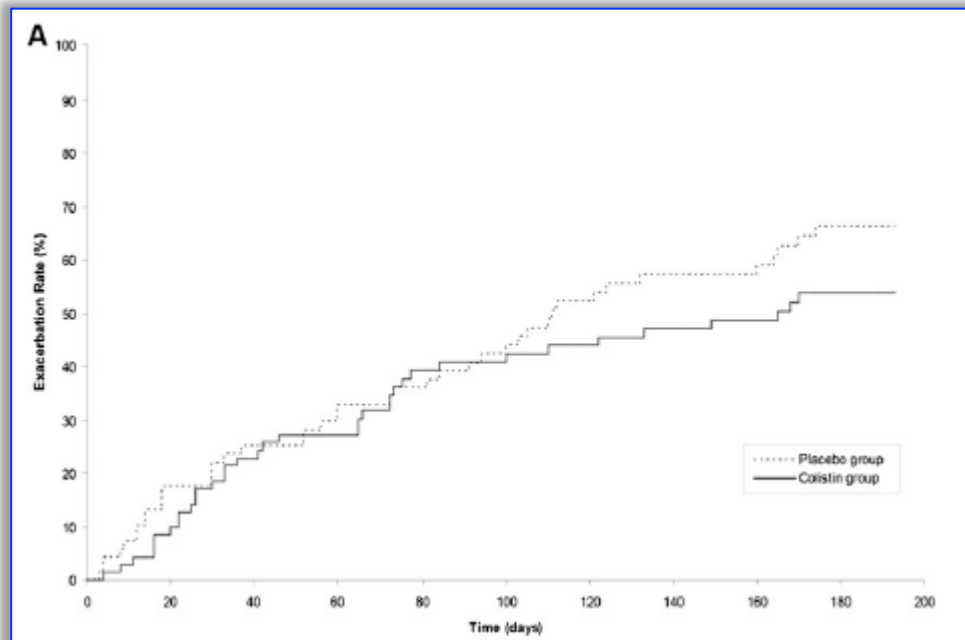
Sex, n (%)		
Male	27 (37%)	34 (48%)
Female	46 (63%)	37 (52%)
Age, yr, mean (SD)	58.3 (15.3)	60.3 (15.8)
FEV <sub>1</sub> , L, mean (SD)	1.55 (0.89)	1.56 (0.65)

**Table 2:** Adherence with Study Medication

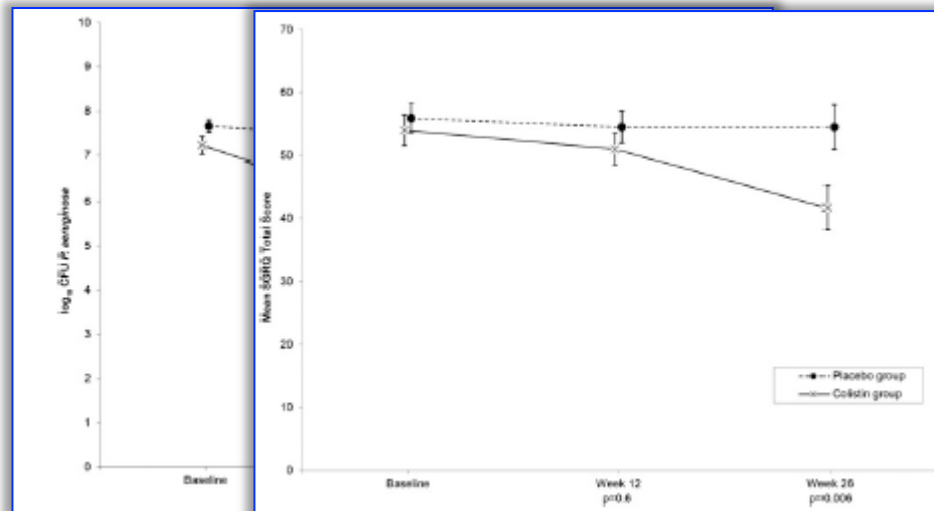
	Colistin Group (n = 73)	Placebo Group (n = 71)
Level of adherence, n (%)*		
<60%	4 (5.7)	7 (10.0)
60 to <70%	6 (8.6)	4 (5.7)
70 to <80%	6 (8.6)	5 (7.1)
80 to <90%	11 (15.7)	15 (21.4)
≥90%	43 (61.4)	39 (55.7)
Mean (SD)	87.3 (15.4)	85.0 (18.4)
Median (range)	92.7 (27.5–109.3)	91.7 (25.0–117.4)
25% quartile	82.4	80.8
75% quartile	97.0	97.5
Not recorded	3	1



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



- 36 exacerbations (49%) dans le groupe colimycine vs 42 dans le groupe placebo (59%)
- Durée avant exacerbation
  - Coli: 165 j (+/-42)
  - Placebo: 111 j (+/-52)
  - $p=0.11$
- Groupe avec observance >80%:
  - Taux d'exacerbations: 50% vs 72%
  - 168j vs 103 j
  - $p=0.038$



e SGRQ:  $p=0.006$

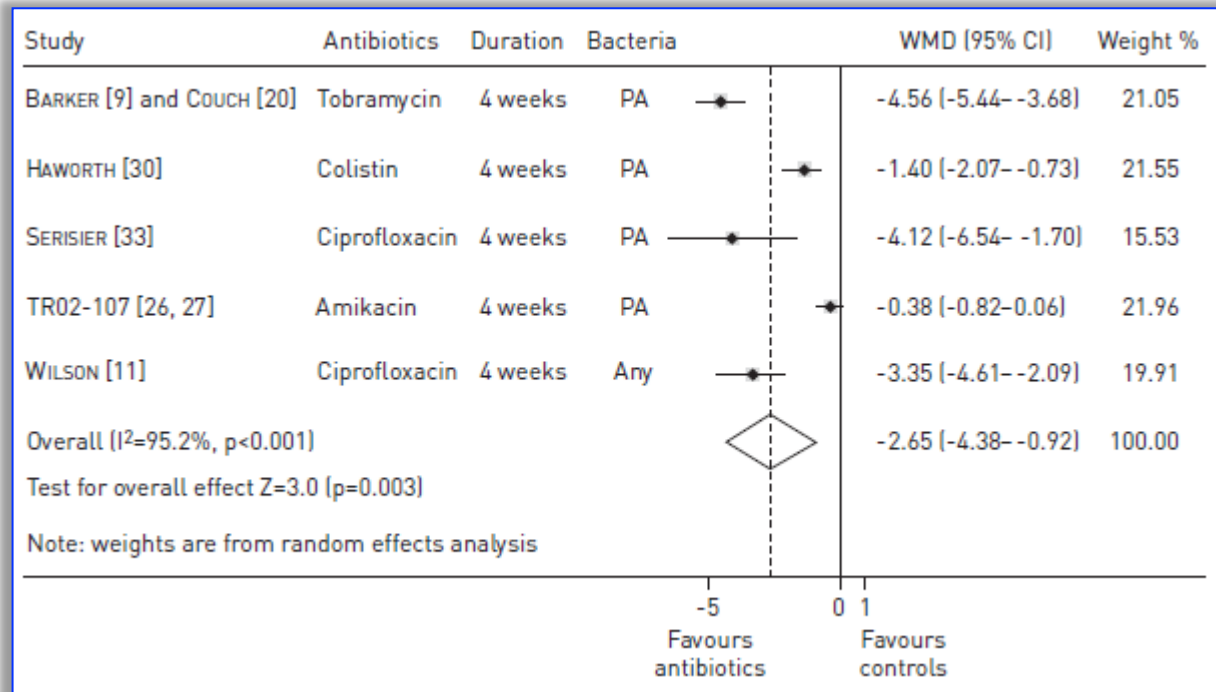
Pas d'autre différence pour tous les autres critères de jugement

**Inhaled antibiotics for stable  
non-cystic fibrosis bronchiectasis:  
a systematic review**

## Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

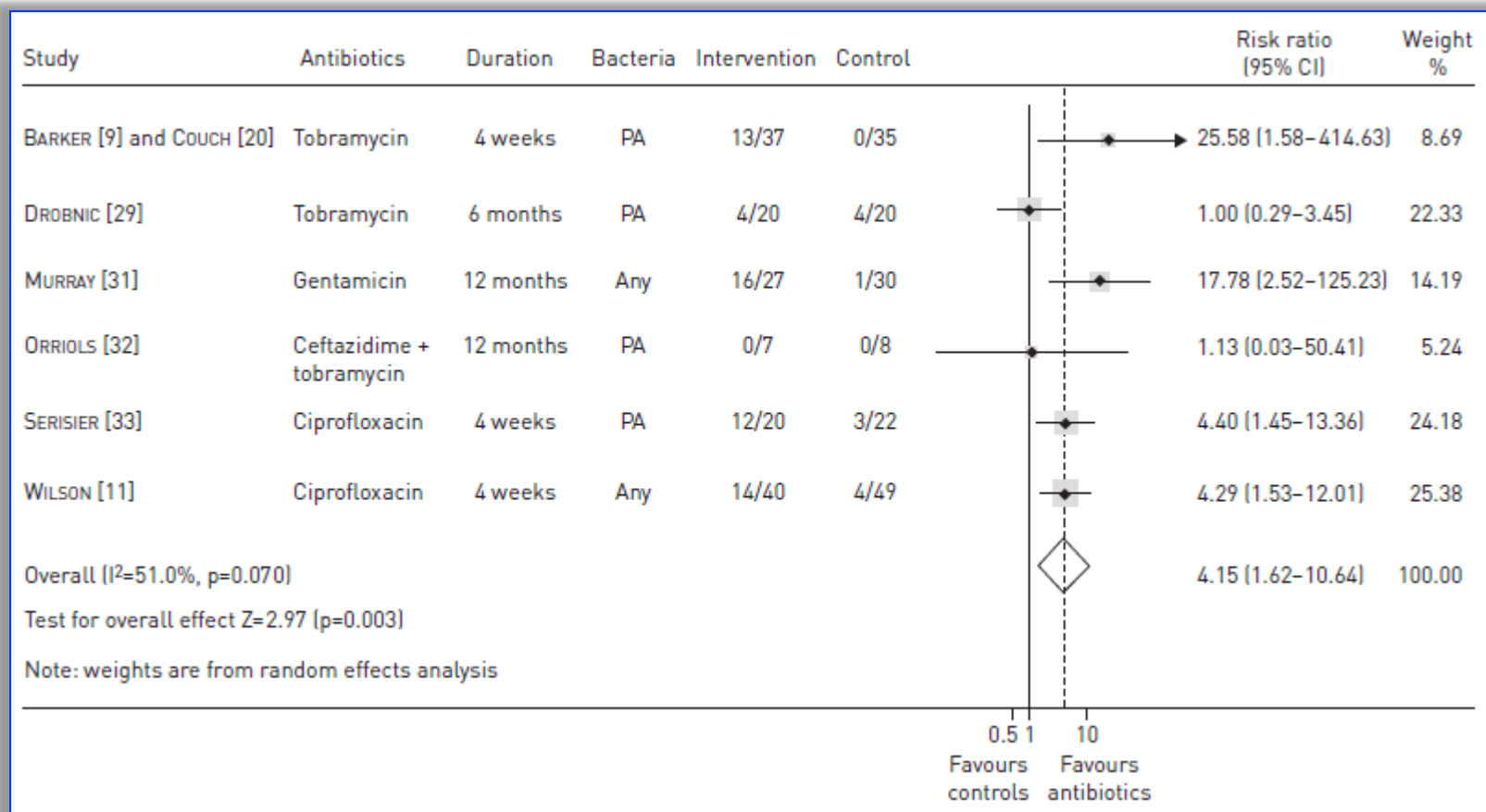
- Revue de la littérature et méta-analyse
- 8 études dans la méta-analyse
  - Randomisées
  - Patients stables
  - Traitement antibiotique inhalé
  - 590 patients
    - 304 dans le groupe antibiotique
    - 286 dans le groupe contrôle

# Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review



5 études (302 patients):  
Effet positif sur la quantité de  
bactéries dans les prélèvements  
à 4 semaines

# Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review



6 études (315 patients): effet positif (RR=4.2) sur l'éradication bactérienne en fin de traitement

## Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

- Patients présentant au moins 1 exacerbation
  - 5 études, 406 patients
  - **Réduction significative du risque d'exacerbations dans le groupe antibiotique (RR=0,72, p=0.02)**
  - Nombre de patients à traiter=5
- Durée avant 1<sup>ère</sup> exacerbation: pas de données évaluables en méta-analyse
- Fréquence des hospitalisations non programmées:
  - 4 études, 275 patients
  - Pas de différence significative (RR=0.59, p=0.48)
  - Nombre de patients à traiter=21
- Nombre d'hospitalisations et nombre de jours passés à l'hôpital par patient
  - 2 études, 77 patients
  - **Réduction significative du nombre d'hospitalisations (-0,61, p=0.006) et du nombre de jours d'hospitalisation (-10.8 jours, p=0.008)**
- Qualité de vie (SGRQ): 5 études, pas de différence

## Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

TABLE 2 Adverse events of inhaled antibiotics in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Adverse events	Events/patients		Trials n	Risk ratio (95% CI)	p-value
	Antibiotic group	Control group			
Death	7/304 (2.3)	4/286 (1.4)	8	1.28 (0.44–3.71)	0.65
Withdrawal due to adverse events	37/304 (12.2)	35/286 (12.2)	8	1.00 (0.67–1.50)	0.99
Bronchospasm	26/260 (10.0)	6/266 (2.3)	7	2.96 (1.30–6.73)	0.01
Cough	15/97 (15.5)	14/101 (13.9)	2	0.54 (0.03–0.52)	0.69
Haemoptysis	6/97 (6.2)	5/101 (4.9)	2	1.26 (0.39–4.01)	0.70

Data are presented as n/N (%), unless otherwise stated.

Apparition d'une résistance: pas de différence entre AB et contrôle

dûs aux aminosides

**Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials**



**Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials**

- 2 études identiques menées dans des zones géographiques différentes: AIR-BX1 et AIR-BX2, multicentriques, randomisées, contrôlées en double aveugle aztreonam en aérosols (AZLI® (GILEAD)) versus placebo, essais cliniques de phase 3.

- Critères d'exclusion
  - Hospitalisation <2 semaines avant le screening
  - ATCD d'embolisation pour hémoptysie
  - AB pour des symptômes respiratoires moins de 2 semaines avant screening
  - Hémoptysie de plus de 30 mL moins de 2 semaines avant screening
  - Effet secondaire important
  - Changement dans les traitements de fond dans les 4 semaines précédents le screening
  - Traitement pour une mycobactérie non tuberculeuse en cours
  - Tuberculose datant de moins de 2 ans

Pas de nouveau imagerie radiologique

**Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials**

■ Germes ciblés dans l'étude

- Pseudomonas
- Achromobacter
- Burkholderia
- Citrobacter
- Enterobacter
- Escherichia
- Klebsiella
- Moraxella
- Proteus
- Serratia

## Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials

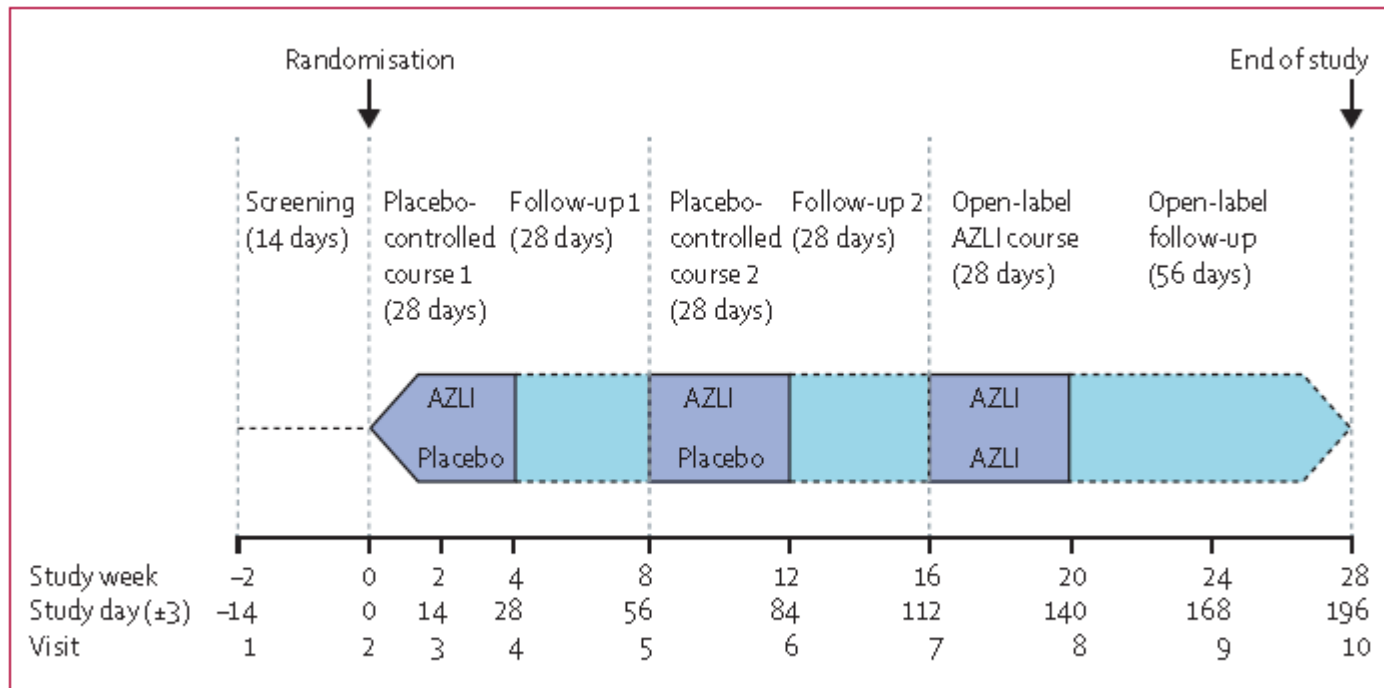


Figure 1: AIR-BX1 and AIR-BX2 study design

- Critère de jugement principal: Changement du résultat du QOL-B Respiratory symptoms score entre l'état de base et la 4<sup>ème</sup> semaine
- Critères de jugement secondaires: changement du QOL-B à 12 semaines et durée jusqu'à la première exacerbation

## Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials

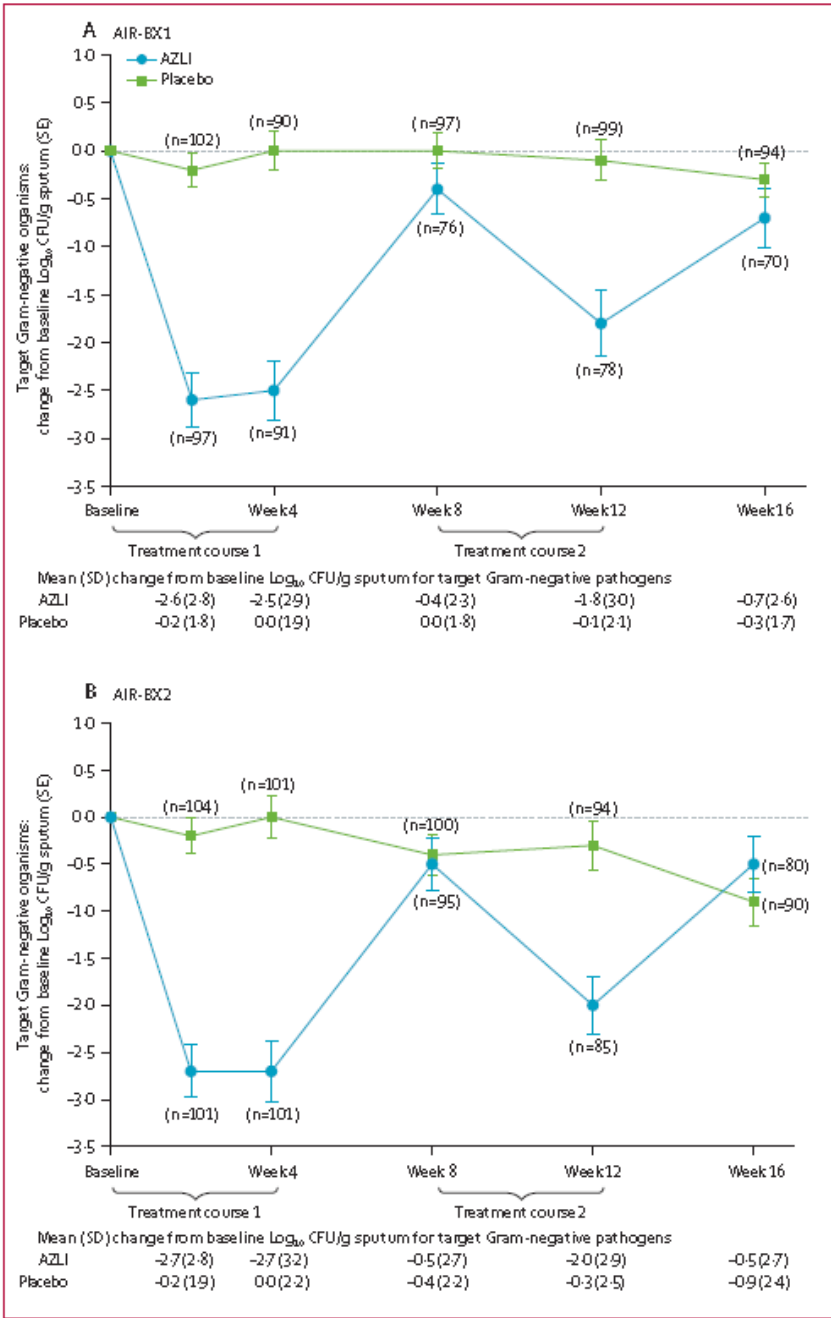
	AIR-BX1				AIR-BX2			
	AZLI (n=134)	Placebo (n=132)	AZLI-placebo difference, HR (95% CI)	p value	AZLI (n=136)	Placebo (n=138)	AZLI-placebo difference, HR (95% CI)	p value
<b>Change from baseline QOL-B-RSS</b>								
At week 4, adjusted mean (SE)	6.4 (1.4)	5.6 (1.4)	0.8 (-3.1 to 4.7)	0.68*	7.9 (1.3)	3.3 (1.3)	4.6 (1.1 to 8.2)	0.011*
At week 12, adjusted mean (SE)	5.7 (1.6)	4.4 (1.5)	1.3 (-3.0 to 5.6)	0.56*	5.2 (1.4)	4.1 (1.4)	1.1 (-2.7 to 5.0)	0.56*
<b>Time to first protocol-defined exacerbation</b>								
Kaplan-Meier estimates of patients with protocol-defined exacerbation at week 16	0.33	0.26	HR 1.26 (0.79 to 1.99)	0.33†	0.33	0.27	HR 1.23 (0.80 to 1.91)	0.35†
Estimated median days (95% CI)	NE	120 (117 to NE)	..	..	NE	NE	..	..

Data are least squares mean (SE) unless otherwise stated. AZLI=aztreonam for inhalation solution. HR=hazard ratio. NE= not estimable. QOL-B-RSS=Quality of Life-Bronchiectasis Respiratory Symptoms scores. \*p value is based on t-test from mixed effect model repeat measurement model, which included baseline QOL-B-RSS, treatment, visit, and treatment and visit interaction. †p value is based on log-rank test.

**Table 2: Efficacy data**

Effets secondaires plus fréquents dans le groupe AZLI (toux, dyspnée, fièvre).

**Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials**



Efficacité bactériologique pendant les périodes de traitement

**Nouveautés 2014  
dans  
la BPCO**

***Aspergillus fumigatus* during stable state  
and exacerbations of COPD**

## ***Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD**

- Etude prospective longitudinale étudiant les cultures fongiques chez des patients présentant une BPCO à l'état stable et en exacerbation
- 128 patients inclus
- VEMS médian=48%
- Champignon filamenteux isolé en culture dans 49% des cas
- *Aspergillus fumigatus* présent dans 37% des cas
- Présence d'une bactérie de façon concomitante avec l'*Aspergillus* dans 14% des cas
- Comparaison avec un groupe de 22 patients sans TVO: Présence d'un champignon filamenteux dans 14% des cas vs 49% dans le groupe BPCO (p=0.002)

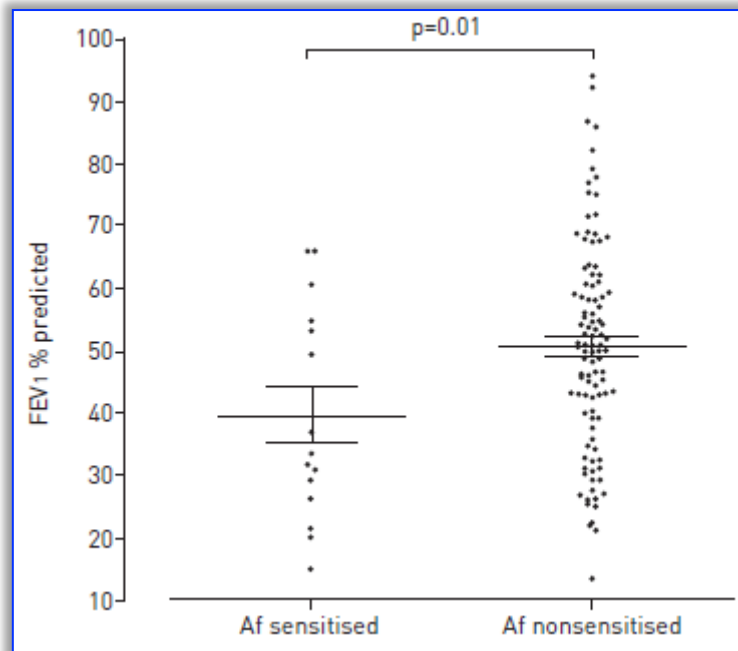


# Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD

TABLE 2 Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease subjects according to filamentous fungal status

	No fungus culture	<i>A. fumigatus</i> culture	Other filamentous fungus culture	p-value
Subjects n	65	47	16	
Male	41 (63)	35 (75)	13 (81)	0.24
Age years	68 (47–87)	72 (53–86)	68 (51–82)	0.10
Current smokers	31 (48)	11 (23)	6 (37)	<b>0.03</b>
Ex-smokers	33 (51)	34 (72)	10 (63)	0.07
Pack-years smoked	56 (10–207)	49 (10–130)	57 (12–138)	0.56
Exacerbations in previous year	3 (1–12)	3 (1–8)	3 (1–10)	0.30
GOLD I	3 (5)	2 (4)	1 (6)	0.95
GOLD II	27 (42)	16 (34)	3 (18)	0.22
GOLD III	19 (28)	16 (34)	6 (38)	0.76
GOLD IV	16 (25)	13 (28)	6 (38)	0.58
Inhaled corticosteroid dose <sup>#</sup> μg	1389 ± 86	1628 ± 84	1754 ± 130	<b>0.05</b>
Atopy % (95% CI)	34 (22–50)	55 (38–70)	14 (1–53)	0.07
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>†</sup> %	49 ± 1	49 ± 2	46 ± 4	0.55
FEV <sub>1</sub> <sup>†</sup> % predicted	51 ± 2	48 ± 2	44 ± 5	0.38
Peripheral leukocytes <sup>+</sup> × 10 <sup>9</sup> cells·L <sup>-1</sup>	8.7 (8.1–9.3)	7.8 (7.3–8.4)	7.9 (6.8–9.2)	0.12
Peripheral blood eosinophils <sup>+</sup> %	2.4 (2.1–2.9)	2.5 (2.1–3.0)	2.5 (1.7–3.8)	0.56
Sputum total cell count <sup>+</sup> × 10 <sup>6</sup> cells·g <sup>-1</sup>	2.1 (1.5–3.1)	4.1 (2.9–5.9)	4.1 (2.8–5.9)	<b>0.03</b>
Sputum neutrophils %	66 ± 3	78 ± 3	78 ± 6	<b>0.03</b>
Sputum eosinophils <sup>+</sup> %	1.1 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.2)	1.7 (0.7–4.2)	0.19
Total IgE <sup>‡</sup> kU·L <sup>-1</sup>	39.4 ± 156.7	57.7 ± 165.5	46.9 ± 151.4	0.64
CRP <sup>§</sup> mg·L <sup>-1</sup>	3 ± 7	3 ± 8	5 ± 9	0.65
<i>A. fumigatus</i> -specific IgE >0.35 <sup>f</sup> %	13	15	0	0.26
<i>A. fumigatus</i> IgG >40 <sup>f</sup> %	18	28	15	0.26
SGRQ total units	56 ± 2	53 ± 2	47 ± 4	0.14
CRQ total units	3.8 ± 0.1	4.2 ± 0.2	4.4 ± 0.2	0.08
VAS total mm	167 ± 10	162 ± 13	157 ± 11	0.90

## ***Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD**



VEMS plus bas dans le groupe présentant une sensibilisation vis-à-vis d'*Aspergillus* (13% des patients)

- *Aspergillus fumigatus* présent dans 28% des prélèvements réalisés au cours de 110 exacerbations chez 80 patients. Pas de différence entre les patients avec et sans *Aspergillus*
- Présence d'*Aspergillus* sur 2 prélèvements successifs à l'état stable aléatoire
- Pas d'augmentation de la fréquence de la présence d'*Aspergillus* entre état stable et exacerbation

*Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study*

# *Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study*

- Etude prospective dans 4 centres en Espagne incluant des patients avec exacerbation de BPCO sévère nécessitant une hospitalisation
- Patients évalués au moment de l'hospitalisation, à 1 mois, à 6 mois et à 1 an
- 240 patients inclus
  - 144 échantillons microbiologiques obtenus
  - Aspergillus isolé dans 24 cas
  - Pas d'Aspergillus dans 120 cas
  - Prévalence de l'Aspergillus à l'admission: 16%
  - Aspergillus retrouvé dans 2 prélèvements successifs seulement chez 4 patients
- FDR de présence d'Aspergillus
  - Colonisation bactérienne ancienne (notamment par Pseudomonas)
  - Nombre d'exacerbations de BPCO antérieures ayant nécessité un avis hospitalier
  - Présence d'une HTA

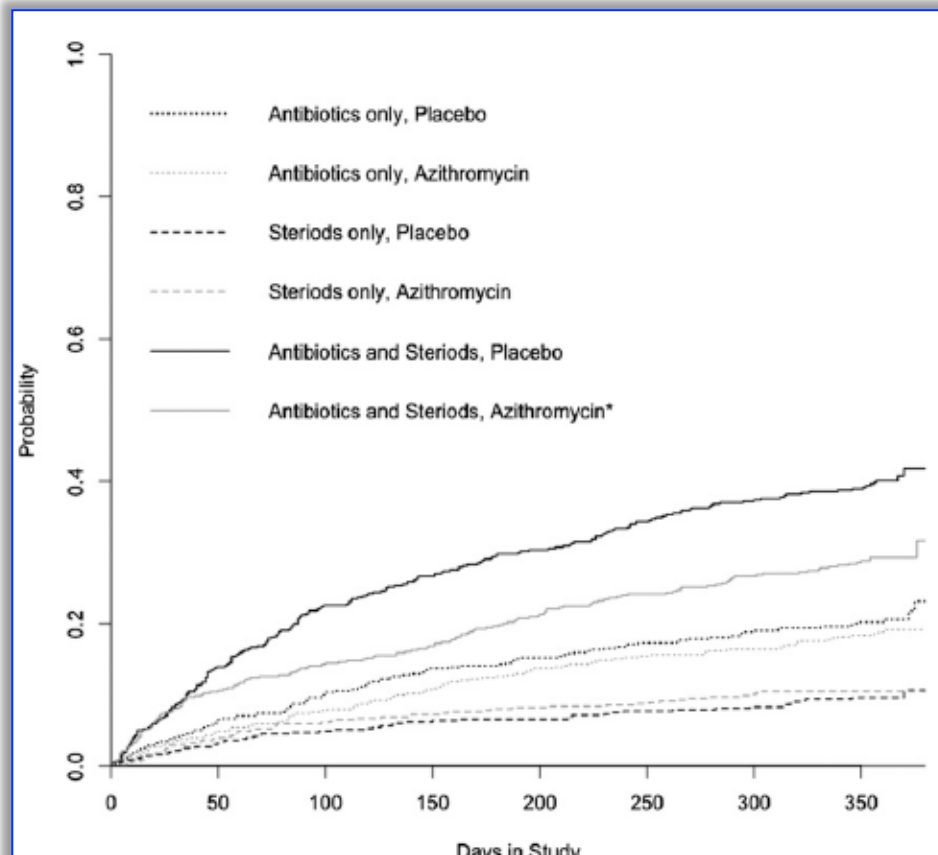
# *Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study*

- Présence d'Aspergillus:
  - durée d'hospitalisation plus importante (7,5 jours vs 11,8 jours,  $p=0,02$ )
  - Pas de différence du taux d'exacerbation pendant le premier mois ou au cours du suivi ( $p=0,34$ )
  - Mortalité globale à 12 mois: 11,3% avec absence de différence entre le groupe Aspergillus + et le groupe Aspergillus-

**Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation  
Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy**

## Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy

- Utilisation rétrospective des données de l'étude COPD-clinical research network étudiant l'efficacité de l'azithromicine (Albert, nejm 2011): 557 patients dans le groupe Azithromycine
- RR d'exacerbation nécessitant antibiothérapie et corticothérapie dans le groupe Azithromycine= 0.76 (p=0.002)



Différence statistiquement  
significative de la fréquence des  
exacerbations nécessitant une  
corticothérapie et une  
ABthérapie entre groupe  
placebo et groupe azithromycine  
(p=0.0002)

## Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy

- Evaluation de la durée avant première exacerbation dans différents sous-groupes sous Azithromycine:
  - RR=0.65 (0.55-0.77) dans le groupe non fumeur ( $p < 0.0001$ )
  - RR=0.99 (0.71-1.38) dans le groupe fumeur ( $p = 0.95$ ) } P=0.03
- Pas de différence entre les groupes selon les traitements inhalés, l'utilisation d'O<sub>2</sub>, le sexe
- RR=0.57 (0.43-0.74) chez GOLD 2 ( $p < 0.001$ )
- RR=0.69 (0.59-0.81) chez GOLD 3 ( $p < 0.001$ )
- RR=0.85 (0.67-1.07) chez GOLD 4 ( $p = 0.16$ )
- Amélioration de l'efficacité du traitement avec l'âge
- DONC: l'azithromycine semble plus efficace chez les non-fumeurs, avec GOLD 2 ou 3 et réduire la fréquence des exacerbations les plus sévères (nécessitant CTC et AB)

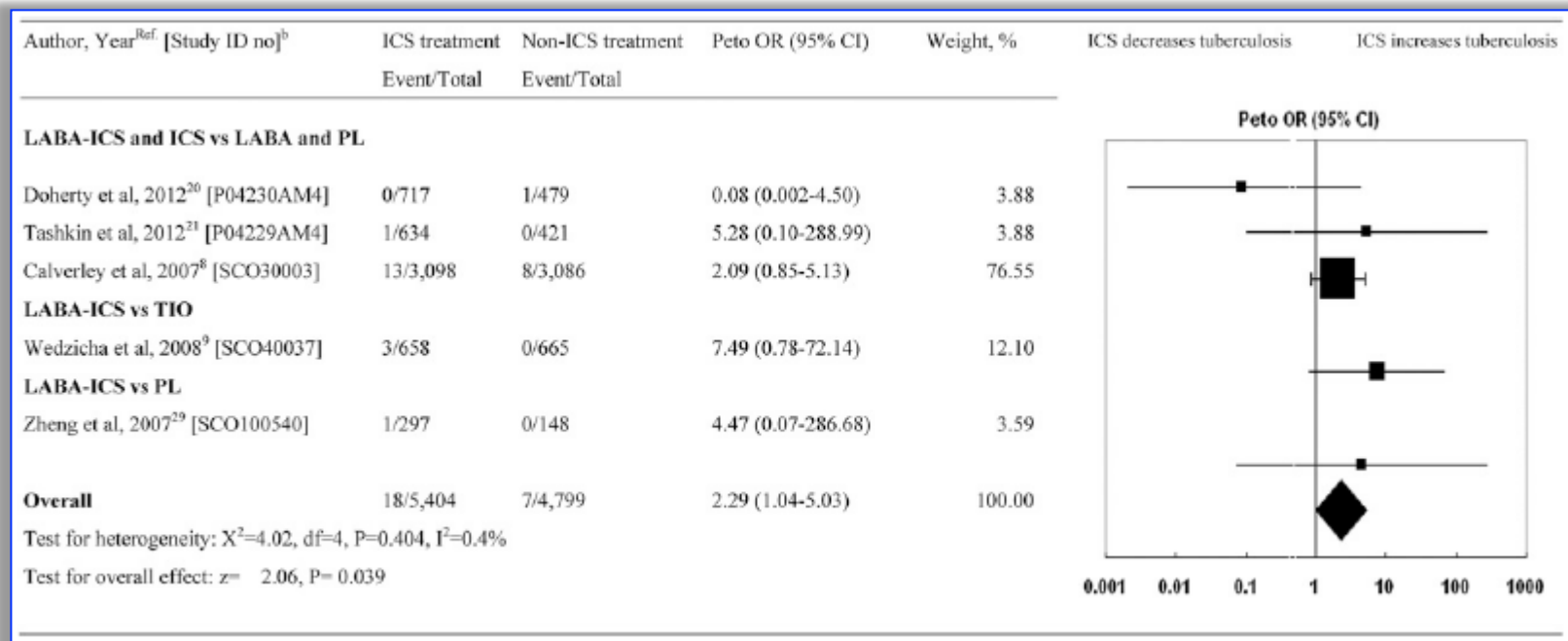


**Use of Inhaled Corticosteroids in Patients  
With COPD and the Risk of TB and Influenza**

## Use of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD and the Risk of TB and Influenza

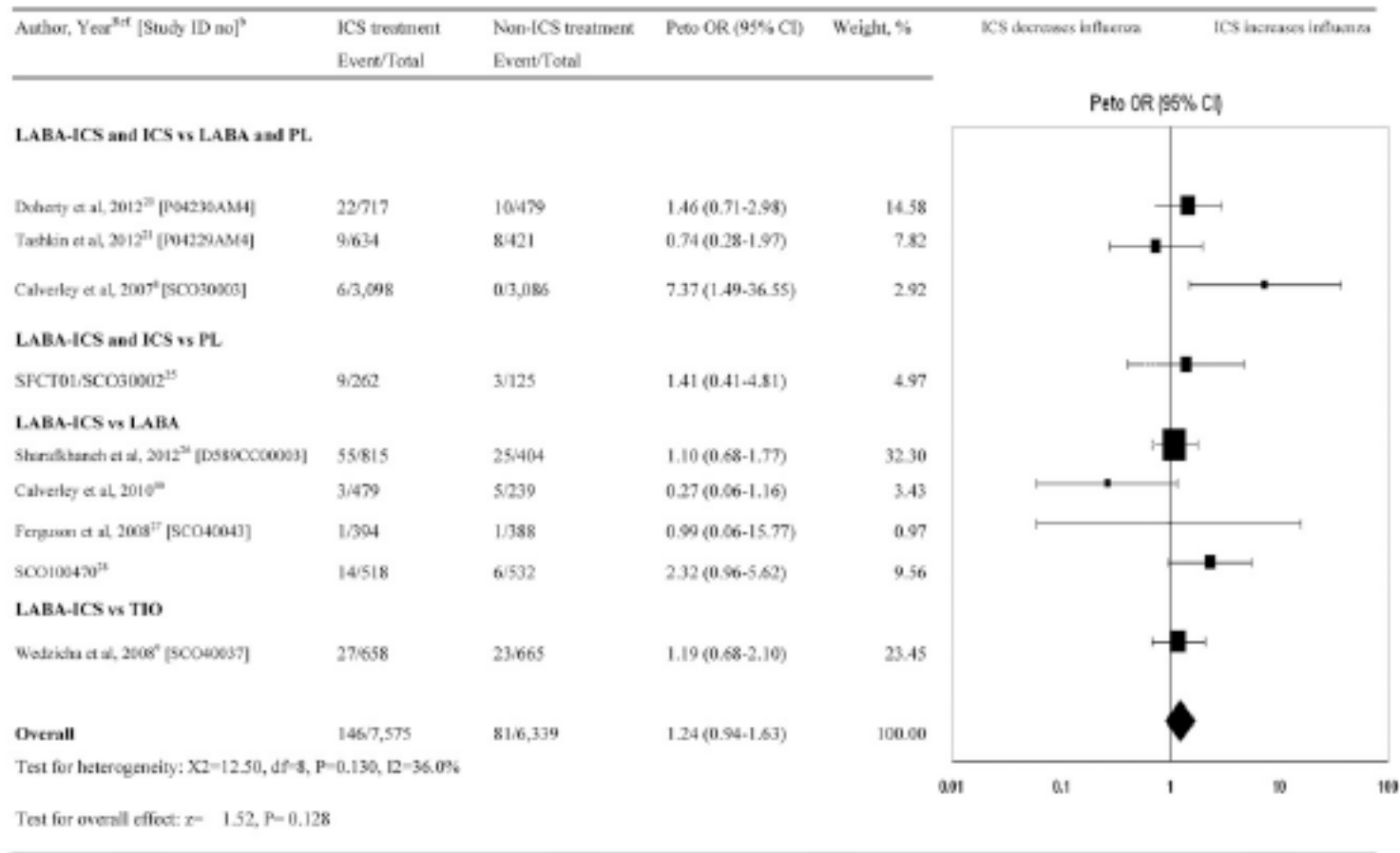
- 25 études inclus concernant la tuberculose (22 898 patients) et 26 concernant la grippe (23 616 patients).
- **Risque de tuberculose:**
  - 0,15% dans le groupe sous CTC inhalés (18/12 062 patients), 0,06% dans le groupe sans CTC (7/10 836 patients)
  - RR du traitement par CTC inhalés: 2,29 (1,04-5,03)
- **Risque de grippe:**
  - 1,16% dans le groupe sous CTC inhalés (146/12 541 patients) et 0,73% dans les groupe sans CTC (81/11 075 patients)
  - RR du traitement par CTC inhalés: 1,24 (0,94-1,63)

# Use of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD and the Risk of TB and Influenza



Risque de tuberculose discrètement augmenté sous CTC inhalés

# Use of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD and the Risk of TB and Influenza



Risque de grippe non augmenté sous CTC inhalés

# Inhaled antibiotics: dry or wet?

