

*Outil d'aide à la formation des IDE libéraux
dans un protocole multicentrique
(exemple : NebuLamb)*

Aurélie Fuseau

Julie Allain

Service des Maladies Infectieuses

CHU – Poitiers

Novembre 2015 GREPI



Pathologies pulmonaires liées à l'*Aspergillus*

Manifestations infectieuses

- Aspergillome simple et complexe
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Cavitaire (APCC)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Fibrosante (APCF)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Nécrosante (APCN)
- Aspergillose semi-invasive
- Forme nodulaire de l'aspergillose
- Aspergillose Pulmonaire Invasive subaiguë (SASI)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Progressive (APCP)

Manifestations d'hypersensibilité

- Asthme aspergillaire
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)
- Pneumopathie d'hypersensibilité à *Aspergillus*

Rationnel

- Affection secondaire à des réactions d'hypersensibilité envers *Aspergillus* sp
- 3-22% des asthmatiques
- Evolution naturelle :
 - Exacerbation
 - Dilatations bronchiques, fibrose pulmonaire
- Pronostic dépendant du traitement précoce



Recommandations 2 axes thérapeutiques :

- corticothérapie systémique : composante inflammatoire
- traitements antifongiques : prolifération mycélienne

Limites du traitement actuel recommandé :

- Pas de recommandations précises en termes de posologie ou de durée de traitement
- Nombreux effets indésirables de la corticothérapie à long terme
- Interactions médicamenteuses, effets indésirables liés aux triazolés (Sporanox®)
- Emergence de souches d'*Aspergillus* résistantes aux triazolés

Evaluation d'une stratégie thérapeutique comprenant de l'Ambisome[®] nébulisé en traitement d'entretien dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (mucoviscidose exclue). Etude « NebuLAmB »

Investigateur coordonnateur :

Dr Cendrine GODET

Comité scientifique :

Dr Cendrine GODET

Pr Jacques CADRANEL

Pr Anne BERGERON

Pr Francis COUTURAUD

Intérêt d'un traitement par Ambisome[®] voie nébulisée

- Intérêt physiopathologique
- Efficacité Ambisome[®] par voie nébulisée dans la prévention des aspergilloses invasives
- Bonne tolérance de l'Ambisome[®] par voie nébulisée
- Absence d'interaction médicamenteuse et diminution des toxicités médicamenteuses
- Réponse au problème croissant de l'émergence de souches résistantes aux azolés
- Diminuer la fréquence des épisodes d'exacerbation et améliorer la qualité de vie des patients

Objectif principal

Comparer l'incidence des exacerbations cliniques sévères :

entre une stratégie avec un traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale nébulisé (n-LAmB)

et une stratégie conventionnelle sans traitement d'entretien.

Formulaire d'Inclusion (1/2)

Tous les patients atteints d'une ABPA, instables dans les 2 ans ou en exacerbation sont inclus s'ils réunissent les critères suivants :

Critères d'inclusion	Oui	Non
Terrain atopique ou antécédents d'asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents d'IgE totales > 417 KU/L ou > 210 KU/L avec une aggravation évidente d'une ABPA connue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Associés à</u>		<input type="checkbox"/>
-IgE spécifiques envers <i>Aspergillus fumigatus</i> positif (>0,35kUA/L)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ou		
- tests cutanés positifs en lecture immédiate		
Patient ayant au moins <u>2 des critères</u> parmi les suivants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-documentation d'anticorps précipitants ou d'IgG positifs envers <i>Aspergillus fumigatus</i>		⊗
-documentation d'infiltrats radiologiques liés à une ABPA (transitoires / persistants / dilatations bronchiques)		⊗
-ATCD d'éosinophilie sanguine > 500 éléments/mm ³		⊗
Age ≥ 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour les patients de sexe féminin en âge de procréer: femmes ayant un test de grossesse négatif, ayant une contraception efficace et acceptant de la poursuivre pendant au moins les 12 premiers mois de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patients bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Information du patient et signature du consentement éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NB : les patients ayant déjà reçu des azolés sont inclusibles

Formulaire d'Inclusion (2/2)

Critères de non-inclusion	Oui	Non
Personne mineure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personne majeure protégée au sens de la loi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personne non affiliée ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient se trouvant en période d'exclusion suite à la participation à une autre étude biomédicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace (hormonale/mécanique : per os, injectable, transcutanée, implantable, dispositif intra-utérin, ou bien chirurgicale : ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale) au moins pendant les 12 premiers mois de l'étude (10 mois de traitement+2 mois de wash-out), femme enceinte ou allaitante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient atteint de mucoviscidose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolérance aux β 2-mimétiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient présentant une contre indication à l'itraconazole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents d'hypersensibilité à l'amphotéricine B liposomale ou à tout autre de ses constituants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation concomitante d'un ou plusieurs traitements suivants : rifampicine, rifabutine, l'halofantrine, la mizolastine, le cisapride, la simvastatine, l'atorvastatine, le pimozide, le bépripil, le sertindole, sultopride, terfenadine, astemizole, quinidine, carbamazépine, phenobarbital, ergotamine et dihydroergotamine, triazolam, sirolimus, ritonavir, efavirenz, phénitoïne, vardénafil (chez homme de plus de 75 ans), rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Ivabradine (procoralan®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anomalie significative de la numération-plaquettaire sanguine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient présentant une insuffisance rénale sévère (Clairance < 30 ml/min) ou hépatique (transaminases, Phosphatase alcaline > 5 fois normale supérieure)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysfonction ventriculaire (insuffisance cardiaque congestive ou antécédents d'insuffisance cardiaque congestive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspergillome simple évolutif, aspergillose pulmonaire chronique évolutive ou aspergillose pulmonaire invasive évolutive.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection respiratoire aggravant l'asthme ou l'ABPA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient traité par anticorps monoclonal anti-IgE depuis moins de 4 mois ou ayant présenté des complications liées à un précédent traitement par anticorps monoclonal anti-IgE.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient traité par aérosol d'Ambisome® depuis moins d'un mois ou ayant présenté des complications liées à un précédent traitement par aérosol d'Ambisome®.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refus de participer à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Inclusion M0

Initiation du **traitement d'attaque** associant :

1/ **Prednisolone per os** (0,5mg/kg/j pendant 2 semaines avec diminution par paliers pendant 6 semaines et arrêt selon l'état clinique du patient à 8 semaines)

2/ **Itraconazole per os** : 200mg x 2/ j et arrêt à 16 semaines (adaptation au dosage plasmatique à J15)

M4

Randomisation

Initiation traitement d'entretien

Bras contrôle

Réalisation d'1 aérosol par semaine de **2 ml de sérum salé isotonique** pendant 6 mois précédé d'un aérosol de salbutamol à 2,5mg/2,5ml

Fin du traitement d'entretien M10

Suivi jusqu'à M28

Bras expérimental

Réalisation d'1 aérosol par semaine de **25mg d'ambisome®** pendant 6 mois précédé d'un aérosol de salbutamol à 2,5mg/2,5ml

Fin du traitement d'entretien M10

Suivi jusqu'à M28

Critère de jugement principal

La survenue d'une **exacerbation clinique sévère dans les 24 mois suivant le traitement d'attaque** est définie par **l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée** par rapport à l'état de base ayant justifié :

- (1) - une **augmentation des traitements inhalés** (bronchodilatateurs et/ou corticoïdes inhalés)
 - ou instauration d'un traitement par **corticoïdes systémiques**
 - ou une **hospitalisation**
- (2) - ET **persistante au-delà de 7 jours.**

Seule la première exacerbation clinique survenant chez un patient sera considérée pour ce critère principal.

Événements au cours de l'étude

Instabilité patient

Exacerbation clinique sévère

Mauvaise tolérance nébulisation

EI/EIG

fiche exacerbation clinique Sévère

COMPLÉTER UNE FICHE PAR ÉPISODE :

ÉPISODE N° |__|__|

- ✓ DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
- ✓ RADIOGRAPHIE DU THORAX FAITE/NON FAITE
- PARENCHYME NORMAL OUI/NON SI NON STABILITE DES INFILTRATS OUI/NON
NOUVEAUX INFILTRATS OUI/NON
- ✓ DOSAGE DES IgE TOT: |__|__|__|__| kU/L
- AUGMENTATION ≥ 50% PAR RAPPORT A LA VALEUR CONNUE LA PLUS BASSE DU PATIENT OUI/NON
- ✓ DOSAGE DES IgE SP : |__|__|__|__| kU/L
- ✓ SEROLOGIE ASPERGILLAIRE POSITIVE
- ELISA |__|__|__|__| UA/ML IEP A *FUMIGATUS* |__|__| ARC(S)
- ✓ EXAMENS MYCOLOGIQUES
- EXPECTORATION POSITIF/NEGATIF/NON FAIT DATE : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ESPECE
 - ENDOSCOPIE (facultative) POSITIF/NEGATIF/NON FAIT DATE : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ESPECE
- ✓ NFS :
- GLOBULES BLANCS ($10^9/L$) |__|__|,|__| PLAQUETTES ($10^9/L$) |__|__|__|
 - POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES (%) |__|__|__| SOIT |__|,|__|__| ($10^9/L$)
 - CRP (MG/L) |__|__|__|
- ✓ EXAMEN CLINIQUE
- FIEVRE OUI/NON TOUX OUI/NON
 - EXPECTORATION OUI/NON HEMOPTYSIE OUI/NON
 - DOULEUR THORACIQUE OUI/NON SIBILANTS OUI/NON
 - DYSPNÉE (SCORE MRC) |__| AUTRE À PRÉCISER :

CONCLUSION / INTERPRÉTATION INVESTIGATEUR

CET ÉPISODE D'EXACERBATION CLINIQUE SÉVÈRE CORRESPOND-T-IL A UNE RECIDIVE DE L'ABPA ?

OUI/NON SI NON CAUSE :

POUR RAPPEL : UNE EXACERBATION CLINIQUE SÉVÈRE DUE A L'ABPA EST DÉFINIE PAR UNE AGGRAVATION CLINIQUE ET/OU RADIOLOGIQUE DU PATIENT ASSOCIÉE A UNE AUGMENTATION > 50% DES IgE TOTALES (VALEUR CONNUE LA PLUS BASSE)

NE PAS OUBLIER DE FAXER CETTE PAGE A L'ARC DE L'ÉTUDE FAX N°

Conduite à tenir devant une exacerbation clinique sévère

Instabilité du patient

1^{ère} consultation à J2 pour adaptation du traitement

2^{ème} consultation à J7 pour réévaluation du patient

Exacerbation Clinique Sévère si pas d'amélioration à la réévaluation de J7

Due à ABPA

Le Traitement peut être modifié à l'appréciation du médecin
Le patient est suivi jusqu'à M28 selon le rythme définie par l'étude.

Autre origine que ABPA

Le Traitement d'entretien est poursuivi
La cause sous-jacente est traitée
Le patient est suivi selon le calendrier de l'étude jusqu'à survenue d'une nouvelle exacerbation clinique sévère

-FAXER la fiche d'Exacerbation Clinique Sévère à l'ARC de l'étude
-Compléter une fiche EI
-Compléter une EIG si hospitalisation du patient ou autre critère de gravité.

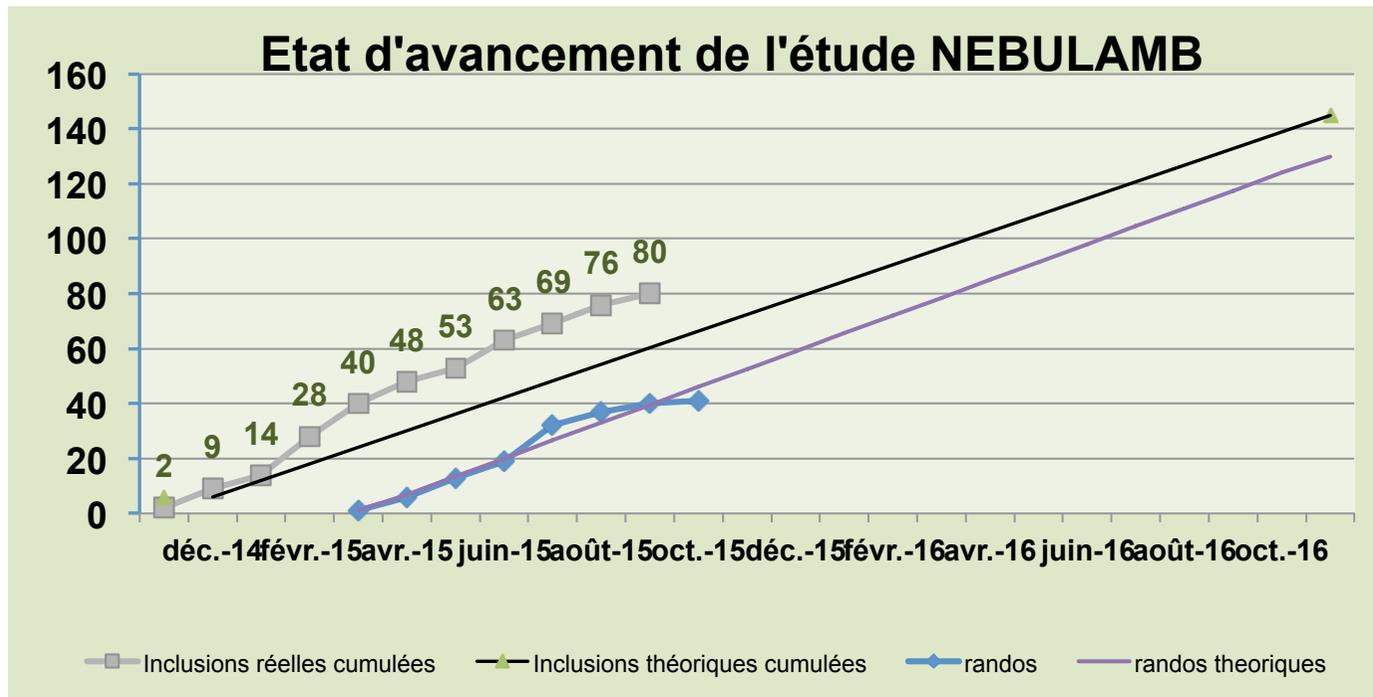
NEBULAMB

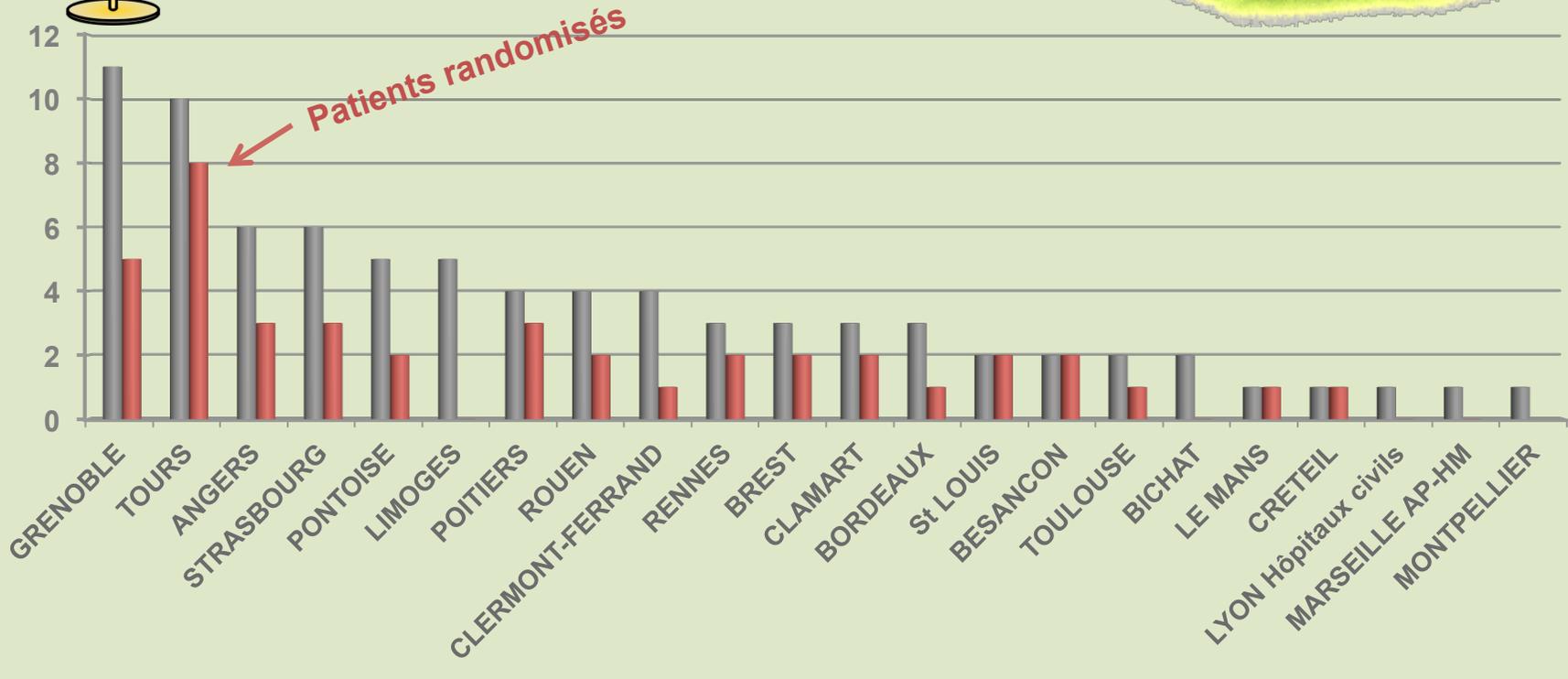
Ouverture de tous les centres Nov/Déc 2014

1^{ère} Inclusion: 19 Nov 2014

1^{ère} Randomisation: 11 Mars 2015

22 centres actifs/ 31 ouverts





Centres associés : CHU Angers, CHU Rennes, CHU Tours, CHU Brest, CHU Nantes, CHU Bordeaux, CHU Limoges, CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Tenon-AP-HP, Hôpital Saint Louis-AP-HP, CHU Lille, Hôpital Bichat-Claude Bernard, CHU Toulouse, CH Pontoise, CHU Grenoble, Hôpital Civils de Lyon, Hôtel Dieu-AP-HP, CHU Rouen, CHU Strasbourg, Hôpital Avicenne- Bobigny, Hôpital d'instruction des Armées de Clamart, Hôpital Argenteuil, CH le Mans, CHU Marseille-AP-HM, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, CHU Montpellier, CHU Amiens, CHU Caen, CHU Besançon, Hôpital Antoine Béclère-AP-HP.

Budget accordé au PHRC-I 2013 : 200 000 euros

Cofinancements obtenus : 270 000 euros

- Société PARI GmbH France (soutien matériel et logistique)
- ISIS Médical : 100 000 euros
- SOS Oxygène : 120 000 euros
- ASTRA Zeneca : 50 000 euros

Vidéo

[1230_VI5-AllainJ-FuseauA-video.mp4](#)



Un grand merci à TOUS!!!

