



EMBARC : les recommandations

Marlène MURRIS-ESPIN
Pneumologie-Allergologie
CRCM adulte
Transplantation pulmonaire
Hôpital Larrey
CHU de TOULOUSE

Déclaration de liens d'intérêts

- Liens d'intérêt :
Boehringer, Chiesi, Elevie, Mundipharma, MSD, Orkyn, Oxypharma, Pfizer, SADIR, Vertex, Vitalair

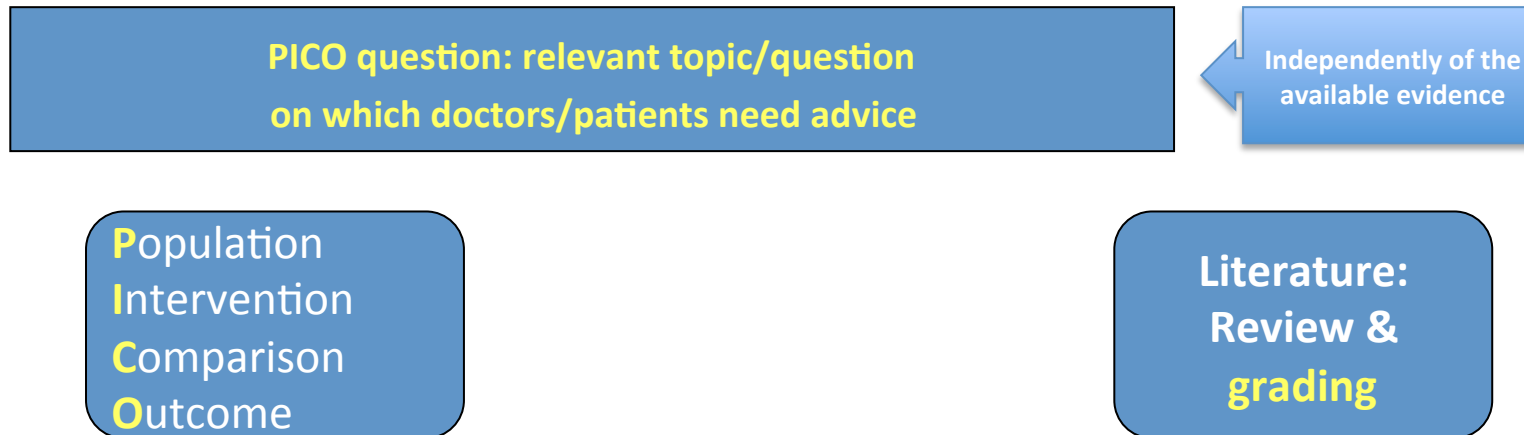
- Liens d'intérêt en relation avec la présentation :
Insmed, Novartis, Teva, Zambon

European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

TASK FORCE REPORT
ERS GUIDELINES

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

Eva Polverino¹, Pieter C. Goeminne^{2,3}, Melissa J. McDonnell^{4,5,6},
Stefano Aliberti ⁷, Sara E. Marshall⁸, Michael R. Loebinger⁹,
Marlene Murriss¹⁰, Rafael Cantón¹¹, Antoni Torres¹², Katerina Dimakou¹³,
Anthony De Soyza^{14,15}, Adam T. Hill¹⁶, Charles S. Haworth¹⁷,
Montserrat Vendrell¹⁸, Felix C. Ringshausen¹⁹, Dragan Subotic²⁰,
Robert Wilson⁹, Jordi Vilaró²¹, Bjorn Stallberg²², Tobias Welte¹⁹,
Gernot Rohde²³, Francesco Blasi⁷, Stuart Elborn^{9,24}, Marta Almagro²⁵,
Alan Timothy²⁵, Thomas Ruddy²⁵, Thomy Tonia²⁶, David Rigau²⁷ and
James D. Chalmers²⁸



9 PICO QUESTIONS

- 51 études analysées → Septembre 2017
 - n=22 revues systematiques
 - n=24 essais cliniques
 - n=5 etudes observationnelles (PICO 1)



Scope & Questions

Outcomes

Literature Review

Evidence

Grading

Recommendations

Benefits vs
Downsides

Evidence
Quality

Recommendations

Values and
Preferences

Costs

STRONG VS CONDITIONAL

TABLE 1 Understanding the recommendations made in this document

Target group	Strong recommendations [#]	Conditional (weak) recommendations
Patients	All or almost all informed people would choose the recommended choice for or against an intervention.	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.
Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action.	Recognise that different choices will be appropriate for different patients. Clinicians and other healthcare providers need to devote more time to the process of shared decision making by which they ensure that the informed choice reflects individual values and preferences; decision aids and shared decision making are particularly useful.
Policy makers	The recommendation can be adopted as a policy in most situations.	Policy making will require substantial debate and involvement of many stakeholders.

[#]: strong recommendations based on high quality evidence will apply to most patients for whom these recommendations are made, but they may not apply to all patients in all conditions; no recommendation can take into account all of the unique features of individual patients and clinical circumstances.

9 questions PICO

Etiologie

Exacerbations

Eradication

**Anti-inflammatoires
au long cours**

**Antibiothérapie au
long cours**

**Traitement
mucofluidifiant**

Bronchodilateurs LA

Chirurgie thoracique

**Physiothérapie
respiratoire**

Index de sévérité des bronchectasies

www.bronchiectasisseverity.com

Domain	Points	
Age years		
<50	0	
50-69	2	
70-79	4	
→ ≥80	6	
Body mass index kg·m⁻²		0-4 points: faible risque d'hospitalisation et de mortalité
<18.5	2	
≥18.5	0	
FEV₁ % predicted		5-8 points: risque modéré d'hospitalisation et de mortalité
>80	0	
50-80	1	
30-49	2	
→ <30	3	
Hospital admissions in the past 2 years		≥9 points: haut risque d'hospitalisation et de mortalité
→ Yes	5	
No	0	
Exacerbation frequency in the past 12 months		
0-2	0	
≥3	2	
MRC dyspnea score		
1-3	0	
4	2	
→ 5	3	
Bacterial colonisation		
→ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	
Other PPMs	1	
None	0	
Radiological severity		
≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis	1	
<3 lobes involved	0	

Chalmers, ERJ 2015



Vers des scores pronostiques ?

- Score FACED (5 variables) – e-FACED (9 variables) :

FEV1	> 50%	0
	≤ 50%	2
Age	≤ 70 ans	0
	> 70 ans	2
Chronic Colonization	No PA	0
	PA	1
Extension	< 2 lobes	0
	≥ 2	1
Dyspnea MRC	no Dyspnea	0
	≥ 2 MRC	1
Severe Exac last year	no	0
	yes	2

FACED

Score 0-2 peu severe

Score 3-4 modérée

Score 5-7 sévère

E-FACED

Score 0-3 peu severe

Score 4-6 modérée

Score 7-9 sévère

Martinez-Garcia MA, ERJ 2016

Ellis HC, ERJ 2016

Martinez-Garcia MA, IJOPD 2017

Mc Donnel MC. Thorax 2016



Qu'est-ce qu'une exacerbation de DDB justifiant un traitement antibiotique?

Ce n'est pas : la présence d'une expectoration
Muco-purulente ou purulente isolée ou l'isolement d'un pathogène

**C'est ≥ 3 symptômes $\geq 48h$,
incitant le médecin à une **modification** de la prise en charge**

Toux
Expectoration (volume et/ou aspect)
purulence
Dyspnée et/ou tolérance à l'exercice
fatigue
hémoptysie

Modalité du traitement antibiotique ?

- Antibiothérapie ciblée sur les pyogènes habituellement retrouvés
 - ECBC
 - PO ou IV selon les pyogènes
- Durée 14 jours (7 jours si amélioration précoce – 21 si tardive), à adapter selon microbio et sévérité de la maladie
- Si échec à J14 : refaire ECBC

*conditional recommendation,
very low quality of evidence*

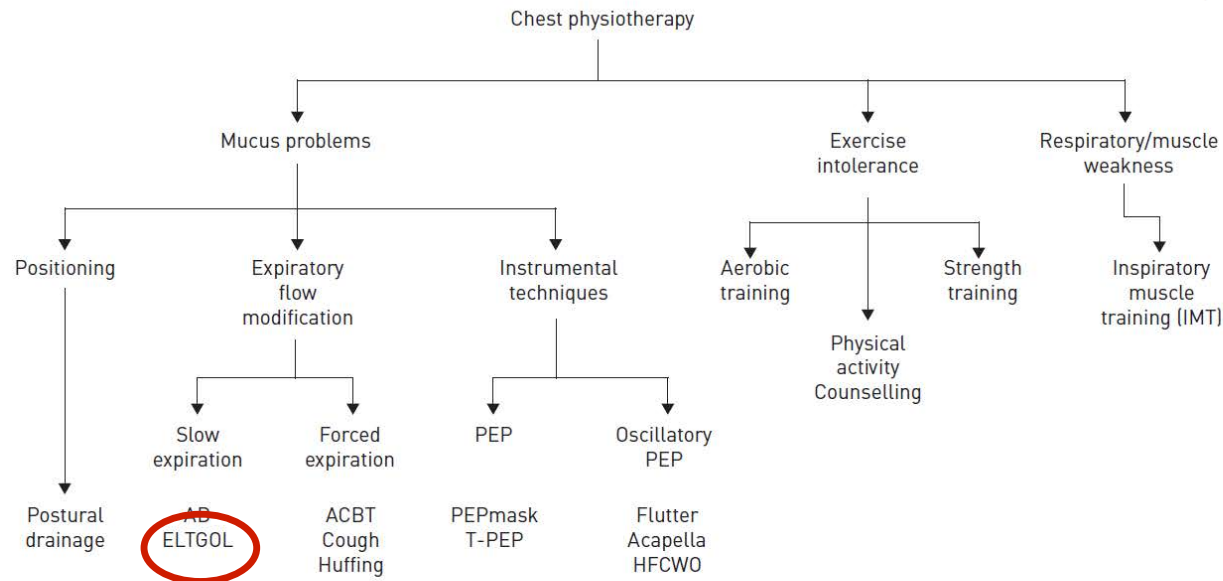


FIGURE 6 Chest physiotherapy interventions flow chart based on clinical experience from the task force panel. AD: autogenic drainage; ELTGOL: total slow expiration with open glottis and infralateral position; ACBT: active cycle of breathing techniques; PEP: positive expiratory pressure; HFCWO: high frequency chest wall oscillation.

weak recommendation, Munoz G, ERJ 2018
low quality of evidence. Wong C, ERJ 2018

strong recommendation,
high quality of evidence.

Kiné de drainage :

- Expectoration, toux, QoL
- Obstruction bronchique distale, inflammation, tolérance à l'exercice (?)



REHAB:

- Tolérance à l'exercice
- QoL
- Frequence des exacerbations



Un broncho-dilatateur LA peut-il être bénéfique ?

Recommandations

- Non systématique “conditional recommendation, very low quality of evidence”
- Sauf en cas de :
 - Dyspnée invalidante
 - Avant le drainage, l’inhalation d’antibiotiques (↑ tolerance)
 - En cas de comorbidité = asthme or COPD



Intérêt des macrolides ?

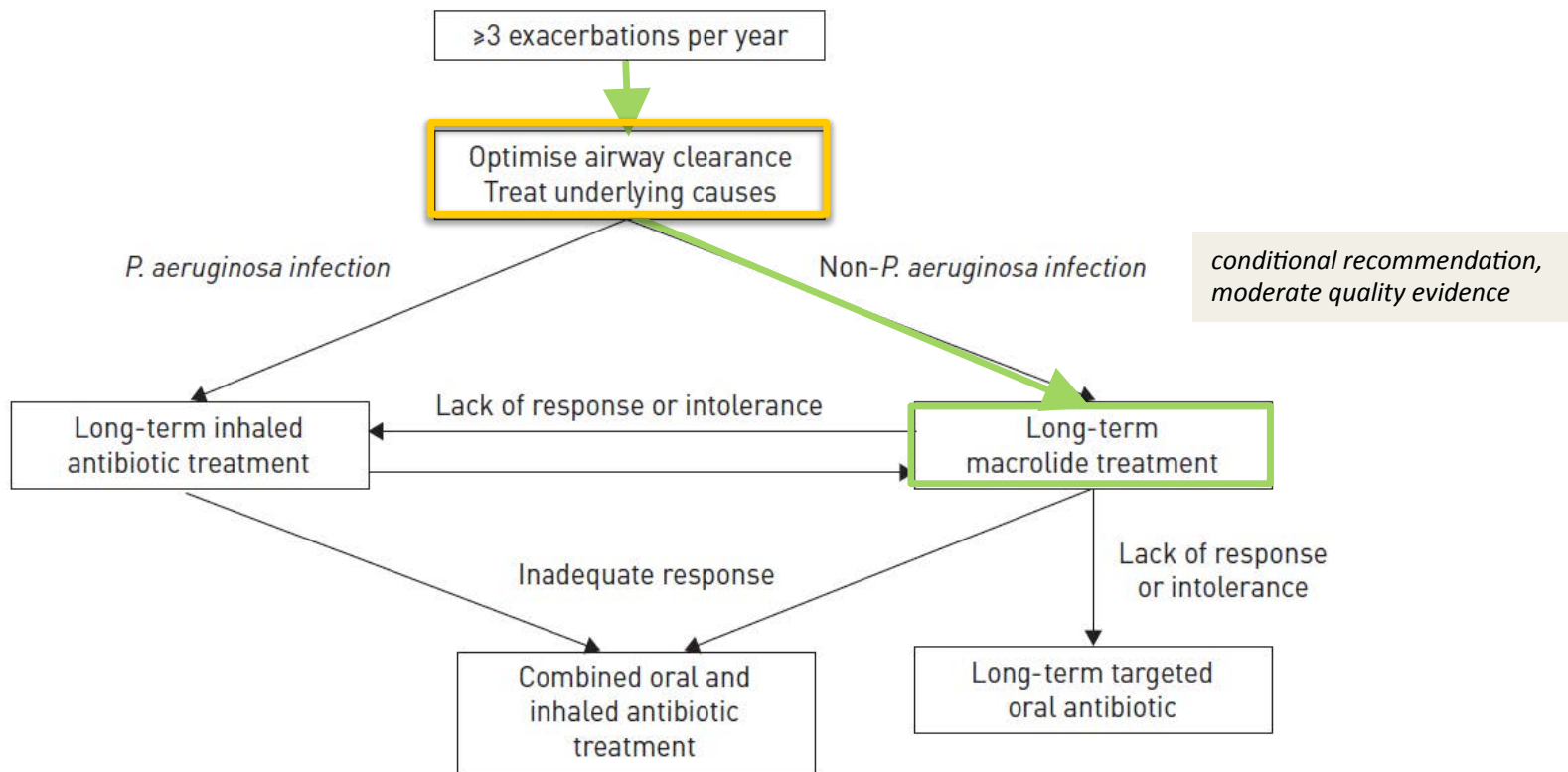


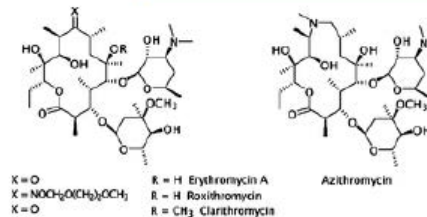
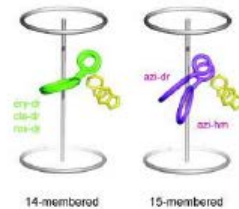
FIGURE 4 Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment.

Rationnel pour l'utilisation des macrolides

Activité anti-inflammatoire/Immunomodulatrice des macrolides à 14 et 15 atomes

Diminution
production cytokines
pro-inflammatoires

Diminution
hypersécrétion
de mucus



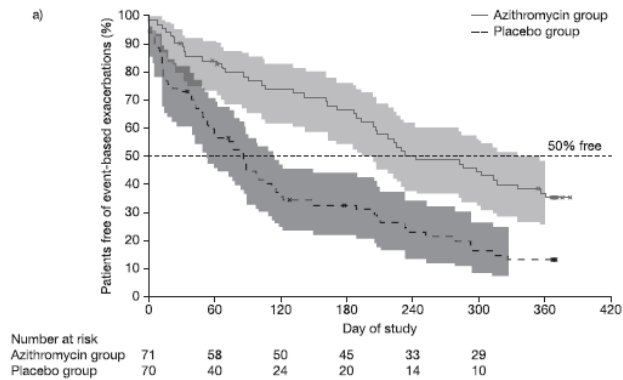
Diminution activation
et recrutement
PNN et Macrophages

Inhibition de synthèse
de facteurs de virulence bactérien
(Quorum-sensing)

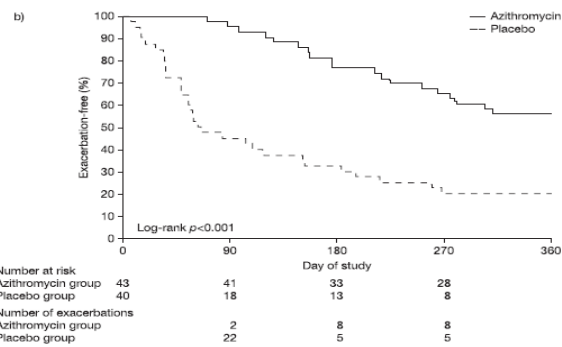
TABLE 1] Comparison of Design and Baseline Patient Demographics and Characteristics in the Three Largest Studies of Macrolide Therapy in Bronchiectasis

Variable	EMBRACE ¹		BAT ²		BLESS ³	
No.	141		89		117	
Treatment	Azithromycin 500 mg po vs placebo Monday/Wednesday/Friday		Azithromycin 250 mg po vs placebo Daily		Erythromycin ethylsuccinate 400 mg po vs placebo Daily	
Length of trial	6 mo		1 y		1 y	
Location (No. of sites)	New Zealand (3)		Netherlands (14)		Australia (1)	
Baseline pathogen requirements	No requirement		≥ 1 pathogen in past year		No requirement	
	Azithromycin	Placebo	Azithromycin	Placebo	Erythromycin	Placebo
No. of exacerbations in the year prior to trial entry	Mean 3.34	Mean 3.93	Median 4	Median 5	Rate (%) ≥ 5 37.3	Rate (%) ≥ 5 34.5
Microbiological findings, %						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	11	14	15	39	31
<i>Haemophilus influenzae</i>	27	30	30	23	20	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	9	23
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	3
No pathogen	62	50	47	39	44.1	47
FEV ₁ % predicted, %	67.1	67.3	77.7	82.7	66.9	70.1
Use of inhaled corticosteroids, %	25	33	88	80	56	53

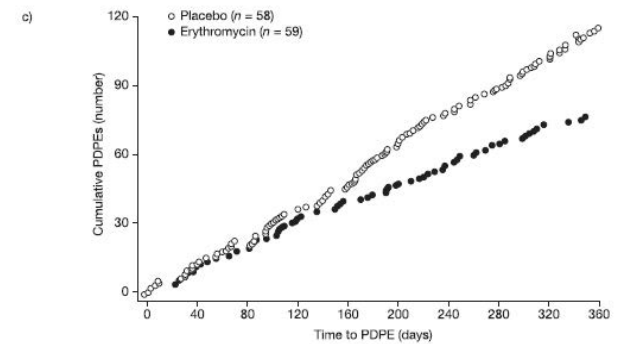
BAT = Bronchiectasis and Long-Term Azithromycin Treatment; BLESS = Bronchiectasis and Low-Dose Erythromycin Study; EMBRACE = Effectiveness of Macrolides in Patients with Bronchiectasis Using Azithromycin to Control Exacerbations.



EMBRACE
Wong
Lancet 2012



BAT
Altenbug
JAMA 2013



BLESS
Serisier JAMA
2013

➤ Nombre exacerbations dans une population ciblée

Effet prolongé de qq mois après arrêt

Les macrolides, c'est pour qui ?

Après optimisation des autres modalités de prise en charge

- ≥ 3 exacerbations/an
- Ou < 3 exacerbations/an avec altération sévère de la qualité de vie ?
- Après réalisation recherche NTM et ECG (QT !)

ERS GUIDELINES | E. POLVERINO ET AL.

*conditional recommendation,
moderate quality evidence*

Les macrolides, c'est pour combien de temps ?

- Pas de données publiées
- au moins 3 mois voire 6 mois avant de conclure ?
- Effet rémanent → tentative d'arrêt à 1 an ?

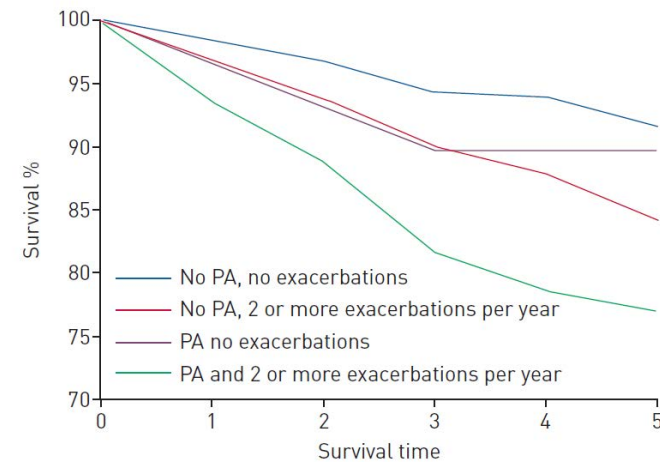
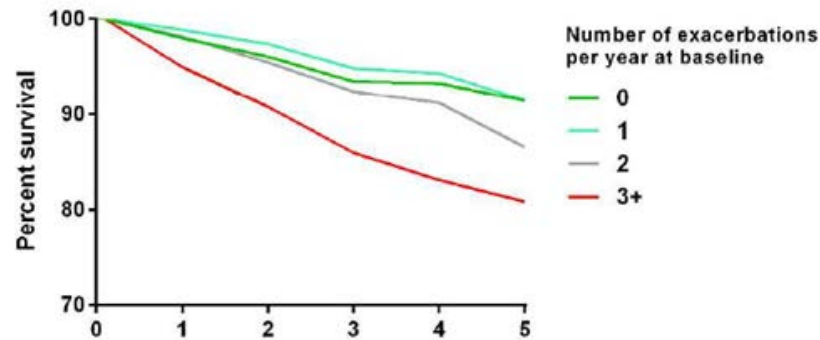
Hill A, Chest 2016



Définir un phénotype grave



Phenotype stable dans le temps



- ↗ Exacerbations
- ↗ hospitalisations
- ↘ qualité de vie
- ↗ Mortalité à 5 ans

PA
+
exacerbateur fréquent !!

Chalmers J, AJRCCM 2018 - Araujo D, ERJ 2018

Pyo is bad !



Eradiation précoce ?

*Oriols H. Respiration
2015*

*Vallières E. ERJ 2017,
Polverino, ERJ 2017*

*Martinez-Garcia MA, Chest 2007
Finch S, Ann AM Thorac Soc, 2015
Chalmers J, ERJ 2015
Aliberti S, ERJ 2016*

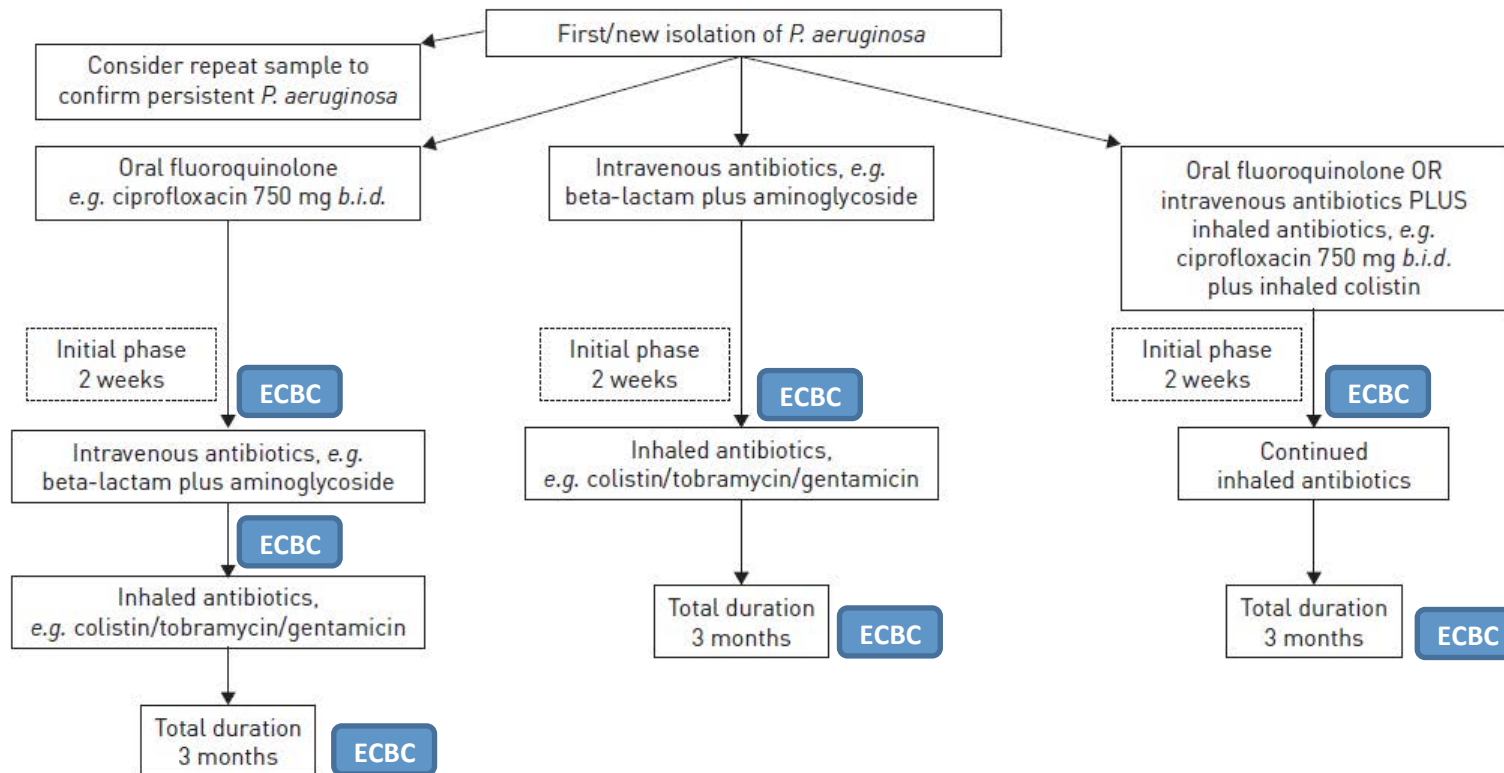
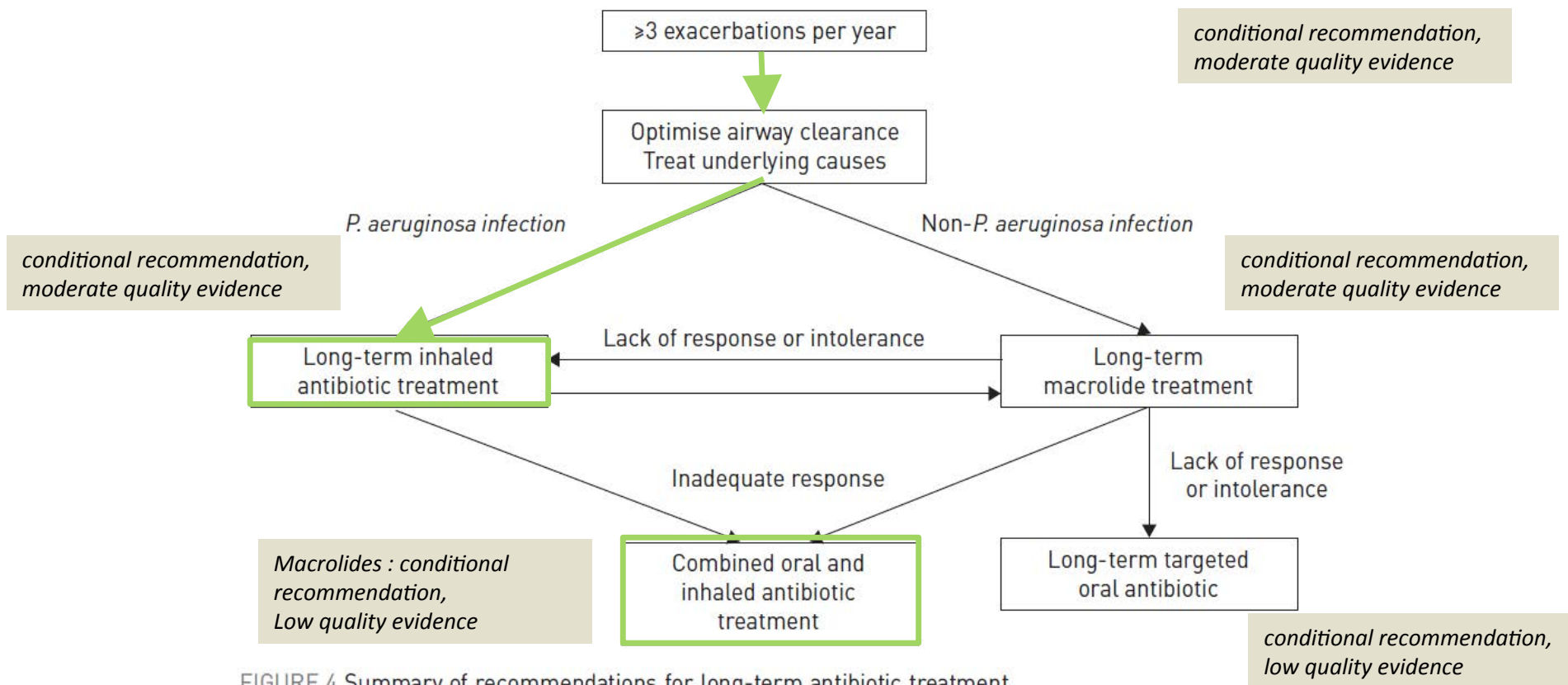


FIGURE 3 Three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *Pseudomonas aeruginosa* and to progress to the next step if the culture remains positive.



Info patient = Hors AMM !!

Tolérance respiratoire des ABi

Adverse	Number
Death	3
Withdrawn	3
adverse	
Bronchospasm	7
Cough	2
Haemoptysis	2

40% d'arrêt de la nébulisation au bout de 7 semaines
1/3 des patients qui chutent le VEMS de 10% arrêtent le traitement
100% des patients qui chutent le VEMS de 15% arrêtent le traitement

Njafuh R. ERS 2014

neumonie à éosinophiles sous colimycine inhalée : 1 cas !

Effets secondaires des antibiotherapies au long cours

	Antibiothérapie inhalée**	Macrolides*
sifflements, toux, etc.	OUI	NON
↑ résistance microbienne	NON ?	OUI (28-88%)
GI (Diarrhée)	NON	OUI
Allongement QT	-	?
acouphènes/hypoacousie	?	?
Insuff renale	?	-

* JAMA 2013; 309: 1260–1267. 85 BAT trial. JAMA 2013; 309: 1251–1259.

** Lancet Respir Med 2014; 2: 738–749. AJRCCM 2011; 183: 491–499. Thorax 2013; 68: 812–817.; AJRCCM 2014; 189: 975–982

Intérêt de la chirurgie/traitement standard

Recommandation

- Pas d'indication SAUF :
 - Maladie localisée et exacerbations fréquentes malgré une optimisation de la prise en charge*recommandation faible, tres faible niveau de preuve*

Note:

- Absence d'étude randomisée chirurgie/traitement standard
- Une meta-analysis de 38 études observationnelles et 5541 patients

Fan L-C, Liang S, Lu H-W, et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. Sci Rep 2015; 5: 17382.



Quelles indications ?

Rationnel :

- Supprimer les segments non fonctionnels pour préserver les autres !

Indications:

- Réfractaire à l'embolisation artérielle
- Infections récurrentes malgré un traitement optimal

Facteurs dévaforables : DDB restantes étendues et infection à *P. aeruginosa*

Quelle procedure ?

- Lobectomie ++
- Sous thoracoscopie : ➡ complications, douleurs, cicatrice

Pronostic global

- Mortalité 1.4%
- Morbidité 16.2%
- Disparition des symptômes 71.5%



Les recommandations EMBARC

- Un début...
- Points non débattus
 - La veille microbiologique, les seuils de détection
 - Les indications thérapeutiques NTM, aspergillus
 - Les vaccinations
 - La place de la nébulisation en aigu
 - Les aspects nutritionnels
 - L'éducation thérapeutique
- Confirmation par publication de qq recos *a posteriori* en 2018...
- Aide au désign des études – avec les autorités de santé
- Un début....