

10^{es}
JOURNÉES
du **GREPI**

Rationnel des traitements antibiotiques inhalés dans les dilatations des bronches, indications, molécules, posologies.

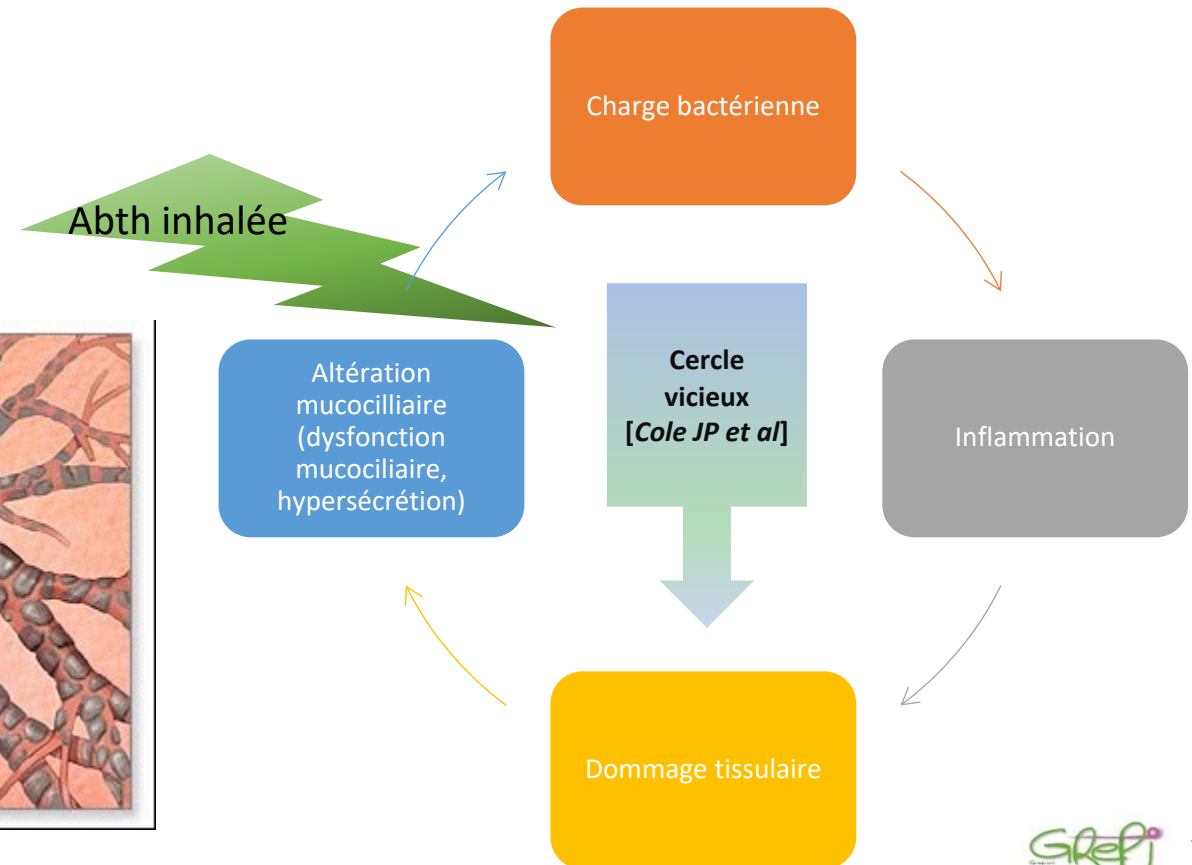
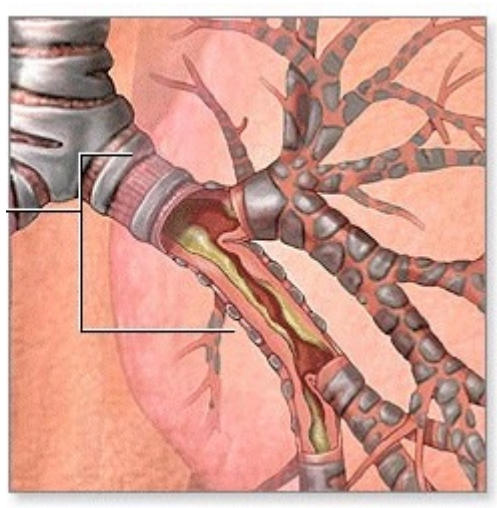
Dr Hélène MORISSE PRADIER

Service de Pneumologie, CHU Rouen

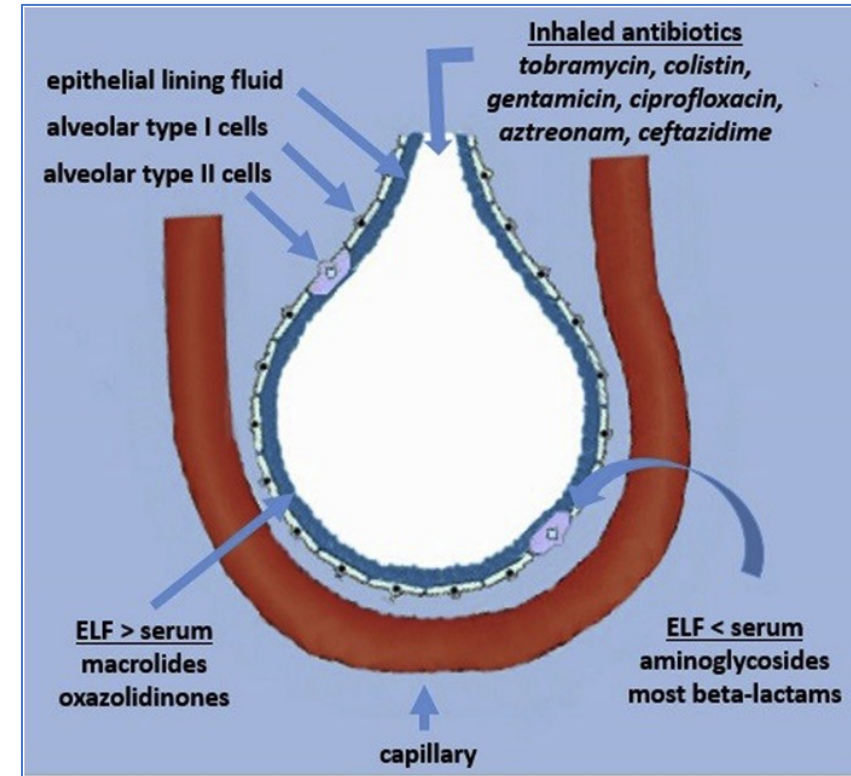
Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) adulte

- Invitations aux congrès ou formations médicales
 - Prestataires
 - ASDIA
 - ASTEN SANTE
 - ELIA MEDICAL
 - SOS OXYGENE
 - Laboratoires
 - Sanofi
 - Novartis
 - *Boehringer Ingelheim*
 - ..

- Dilatations des bronches:
 - Augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches.
 - Exacerbations infectieuses
 - Inflammation locale et systémique
 - Dommages structuraux
 - => Exposition aux antibiotiques
 - => Prévenir les exacerbations
 - kiné, réhabilitation, nutrition, vaccination



- Dépôt *in situ*.
- Augmenter la biodisponibilité au site de l'infection:
 - 10 à 80 x CMI
 - Efficacité, action rapide
 - Diminue le risque de résistance
- Faible passage systémique
 - ↓ pression antibiotique systémique
 - Réduit la toxicité d'organe.



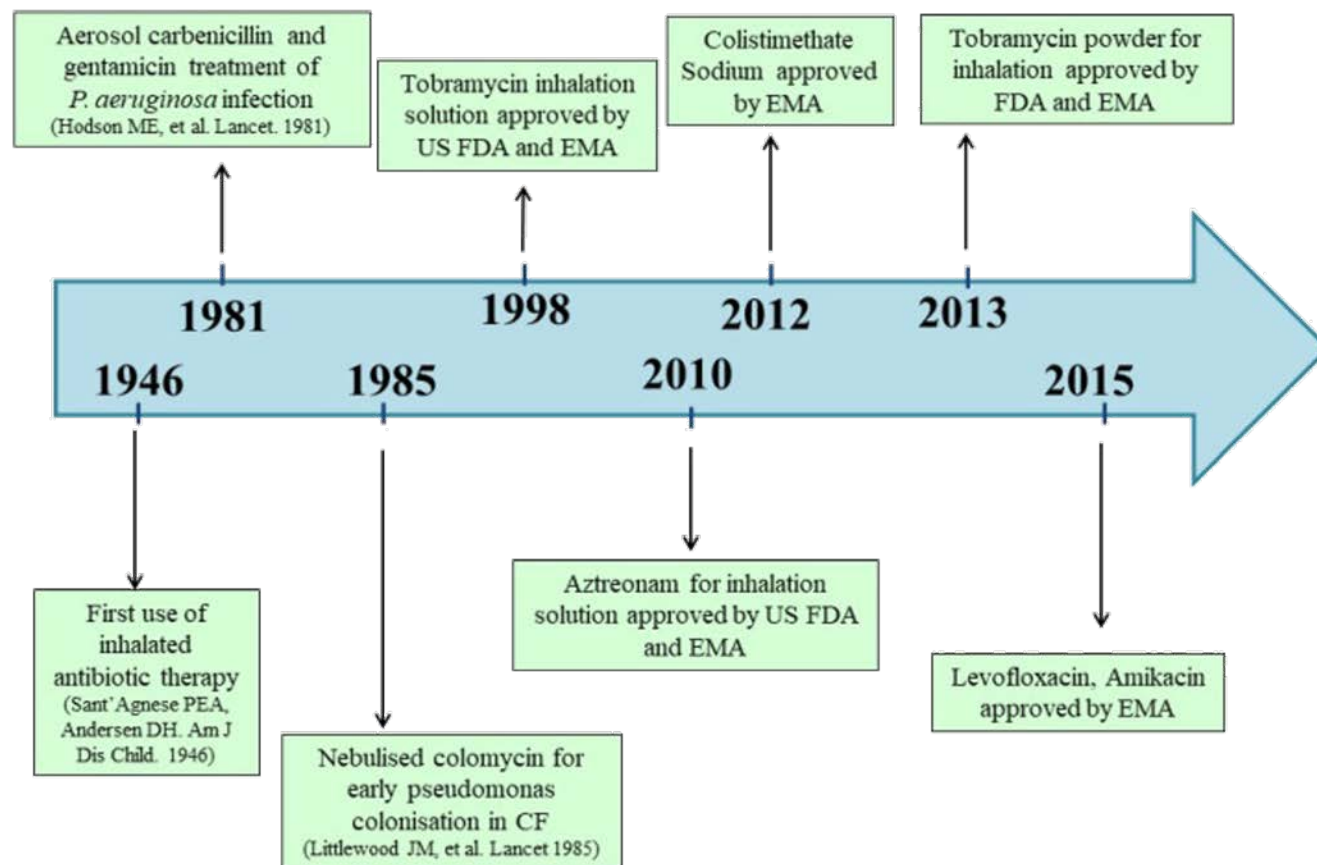
$$\text{ELF volume} = \frac{\text{Volume aspirated} \times \text{Urea (BAL aspirate)}}{\text{Urea (plasma)}}$$

Développement des antibiothérapies inhalées dans la mucoviscidose



- 1940 -> 1990 grande avancée [1, 2; 3]
 - Amélioration des formulations et systèmes de nébulisation
 - Sans conservateur irritants
 - Osmolarité = liquide de surface des voies aériennes
 - => Nombreux ABTiques inhalés développés
 - Amioglycosides
 - Tobramycine, Amikacine, Gentiline
 - Bétalactamines
 - Aztréonam
 - Quinolones
 - Ciprofloxacine, Levofloxacine
 - Colistine

- Efficacité d'abord démontrée avec la tobramycine (pyocyanique / CF).
 - Absorption limitée au travers de l'épithélium.
 - Concentrations sur site très élevée.
 - Chimiquement stable.
 - Faible niveaux résistance
 - Effet post antibiotique

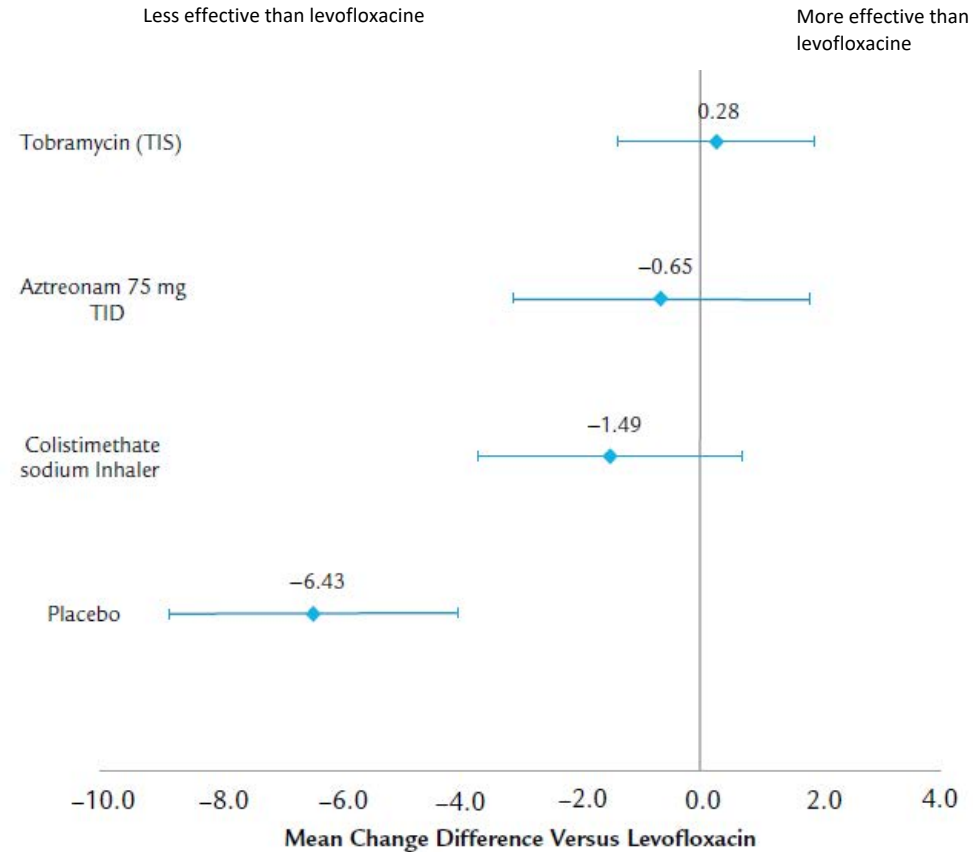
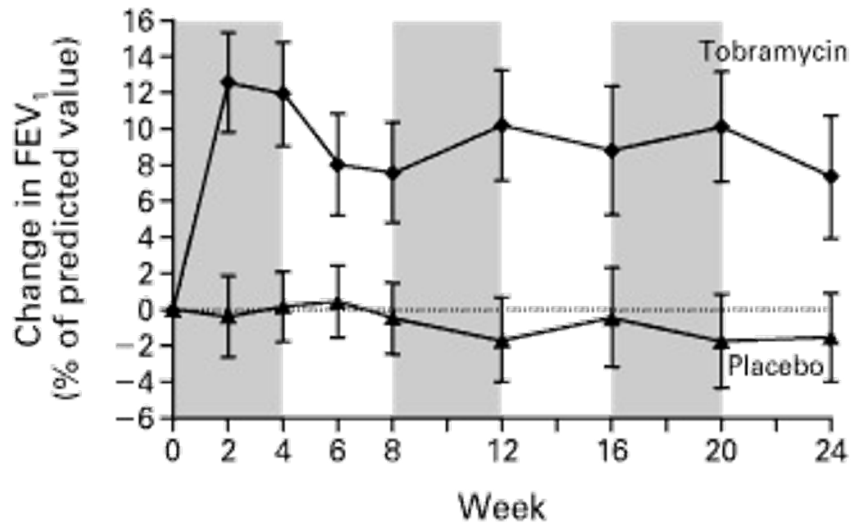


Développement des antibiothérapies inhalées dans la mucoviscidose



Tobramycine inhalée mucoviscidose:

- 520 patients , cycles on/off 28 jours (24 S)
- ↑ VEMS 10%
- ↓ temps avant prochaine cure antibioIV
- *P. aeruginosa* (CFU -0.66 log)
- ↓ Hospitalisations 26%



The error bar indicates the 95% CrI of the estimate. FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 second; TID: Three times a day; TIS: Tobramycin inhalation solution.

1/ Ramsey BW, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993

2/ Ramsey BW, et al. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1999

3/J. Stuart Elborn et al; Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infection in Patients With CF. *Clinical Therapeutics* 2016.

- Dilatations des bronches non CF, 1 % de la population > 70 ans
 - Charge bactérienne
 - Associée augmentation des taux d'exacerbation annuel
 - Hospitalisations
 - Symptômes cliniques (toux)
 - Impact du *P. aeruginosa*
 - Score pronostic de la BTS: *Bronchiectasis Severity Index*
 - Age, VEMS, dyspnée, *P. aeruginosa*

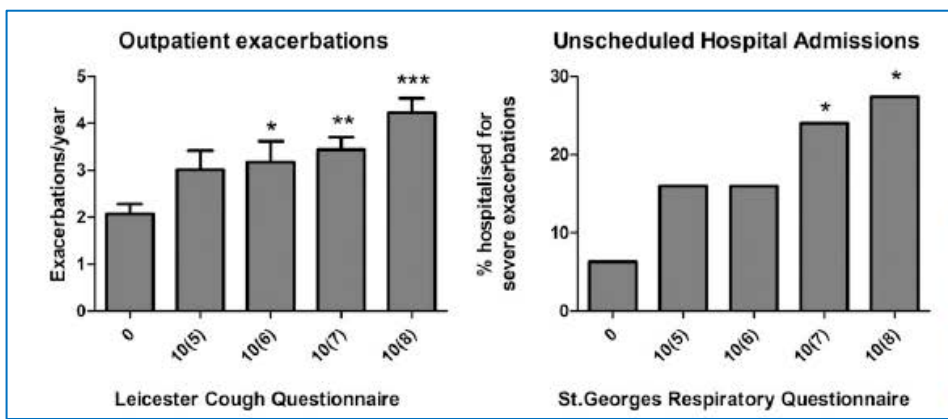


TABLE 3 The Bronchiectasis Severity Index

Domain	Points
Age years	
<50	0
50-69	2
70-79	4
≥80	6
Body mass index kg·m⁻²	
<18.5	2
≥18.5	0
FEV₁ % predicted	
>80	0
50-80	1
30-49	2
<30	3
Hospital admissions in the past 2 years	
Yes	5
No	0
Exacerbation frequency in the past 12 months	
0-2	0
≥3	2
MRC dyspnoea score	
1-3	0
4	2
5	3
Bacterial colonisation	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Other potentially pathogenic microorganisms	1
None	0
Radiological severity	
≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis	1
<3 lobes involved	0

0-4 points: low risk of hospitalisation and mortality; 5-8 points: moderate risk of hospitalisation and mortality; ≥9 points: high risk of hospitalisation and mortality. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; MRC: Medical Research Council.

- Impact des agents bactériens retrouvés dans le *sputum* sur le taux d'exacerbations annuelles:
 - *P. aeruginosa*
 - 16 à 33% patients DDB non CF colonisation chronique à pyocyanique
 - déclin VEMS, mortalité, hospitalisations (RR7)
 - ↓ qualité de vie.

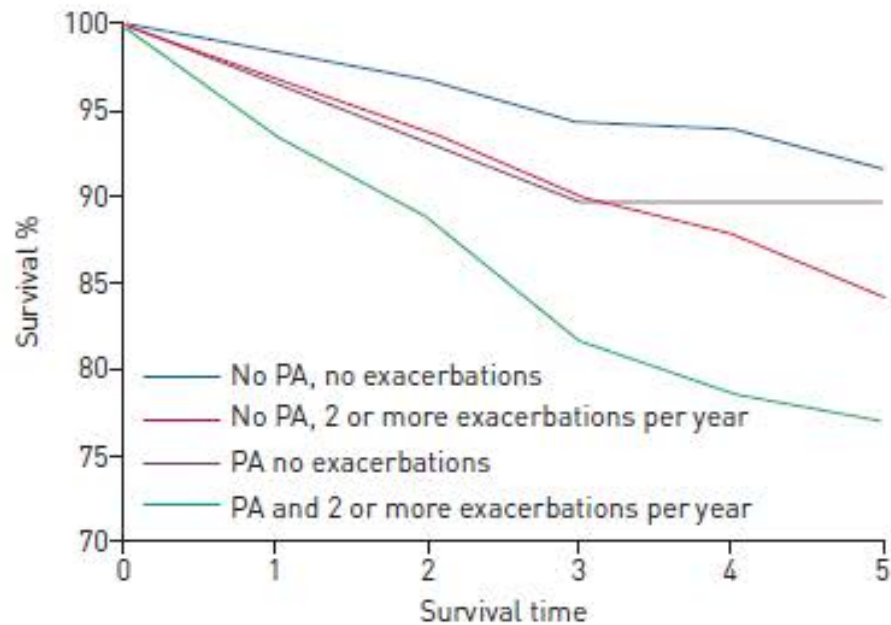


Table 1. Outcomes in bronchiectasis patients with versus without *Pseudomonas aeruginosa* colonisation: meta-analysis of 21 observational cohort studies comprising 3683 patients.

Outcome	Odds ratio	95% CI	p-value
Mortality	2.95	1.98–4.40	$p < 0.0001$
Hospital admissions	6.57	3.19–13.51	$p < 0.0001$
Outcome	Mean difference	95% CI	p-value
Exacerbations	0.97/year	0.64–1.30	$p < 0.0001$
Quality of life [†]	18.2 points	14.7–21.8	$p < 0.0001$

→ Principale indication aux antibiothérapies inhalées

Infection chronique à pyocyanique DDB non CF

- Tobramycine inhalée
- Colimycine inhalée
- Ciprofloxacine inhalée
- Aztréonam inhalée

Tobramycine inhalée solution - DDB non CF



Tobi 300 mg x 2/ jour	Barker et al., 2000	Scheinberg et al, 2005	Drobnic et al., 2005	Orrriols et al., 2015
Nb patients	78	41	30	35
Etude	Multicentrique placebo-controlled, double-blind, randomised, phase II.	Multicentrique, open-label single-arm trial with chart review follow-up	Single-centre randomized double-blind placebo-controlled, crossover	Single-centre, prospective single-masked, randomised
Posologie	300 mg x 2 / jour 28 jours	300 mg x 2 / jour Cycles 14 jours on/off 3 cycles	300 mg x 2 / jour Cross Over 6 mois on, 6 mois off	300 mg x 2 / jour 3 mois versus placebo, 12 mois suivi
Résultats	<p>↓ exacerbations</p> <p>↓ densité PA</p> <p>Eradication PA 35% vs 0 placebo</p>	Qualité de vie	<p>↓ exacerbations</p> <p>↓ hospitalisations</p> <p>↓ densité PA</p>	<p>↓ exacerbations (1,27 vs 2,5 p=0,04)</p> <p>↓ hospitalisations (0,06 vs 0,47 p=0,03)</p>
Amélioration VEMS	non	non	non	non
EII	Dyspnée, douleur thorax		10% Bronchospasmes	



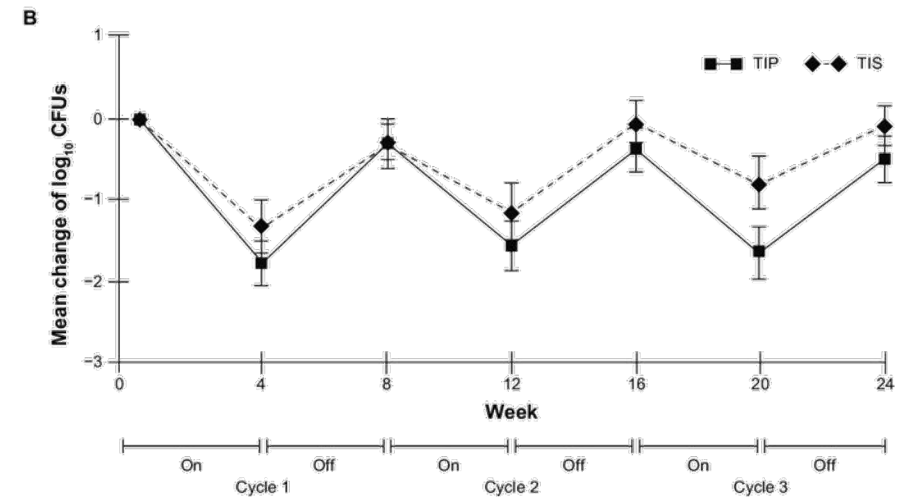
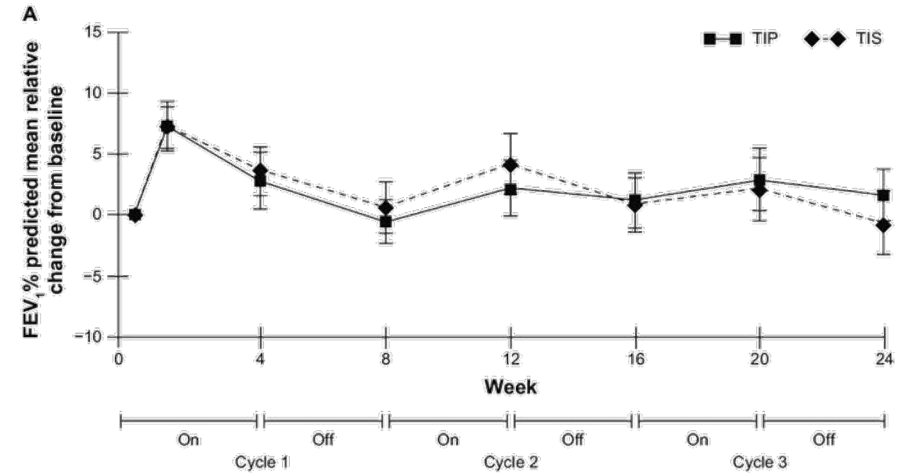
TOBI® solution: Aérosol nébulisés 300 mg matin et soir

Tobramycine inhalée - Poudre



- Développement de forme sous poudre sèche:
 - Simplifier la prise, plus rapide, sans nettoyage du système.
 - 4 capsules de 28 mg inhalation matin et soir.
- Mucoviscidose (*Eager trial*):
 - Poudre *versus* solution: efficacité similaire VEMS, CFU pyocyanique
 - Toux et arrêt plus fréquents (non significatif).
 - Durée administration 5.6 versus 19.7min.
 - Satisfaction administration ++.

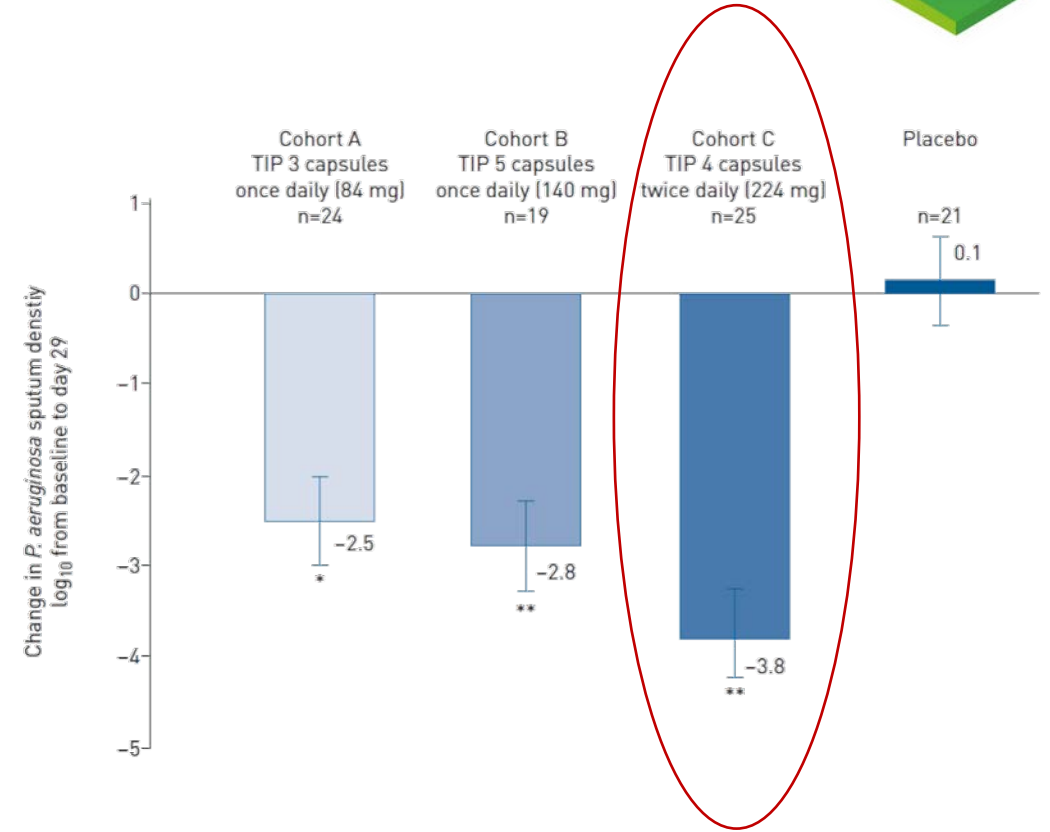
TOBI podhaler®
Capsules de 28 mg: 4 capsules
matin et soir
PulmoSphere technology (Novartis AG, Basel,
Switzerland).



Tobramycine poudre inhalée DDB non CF



- Etude iBEST 2021, phase II: TOBI podhaler®
 - 107 patients, 3 groupes versus placebo
 - Groupe A: 84 mg = 3 caps / jour
 - Groupe B: 140 mg = 5 caps / jour
 - **Groupe C: 224 mg: 4 caps x 2 / jour**
 - Soit cycle continu soit on/off
 - 16 semaines
 - Pour toutes les posologies
 - ↓ densité PA (p<0,001)
 - ↓ exacerbations
 - Meilleure efficacité posologie 224 mg x 2 / jour
 - [RR] 0.25; 95% CI, 0.07 to 0.98
 - Peut être avantage régime continu
 - Effets secondaires
 - 23% conduisant à l'arrêt ttt (bronchospasmes)
 - 6 majoration créatinine possiblement lié ttt.



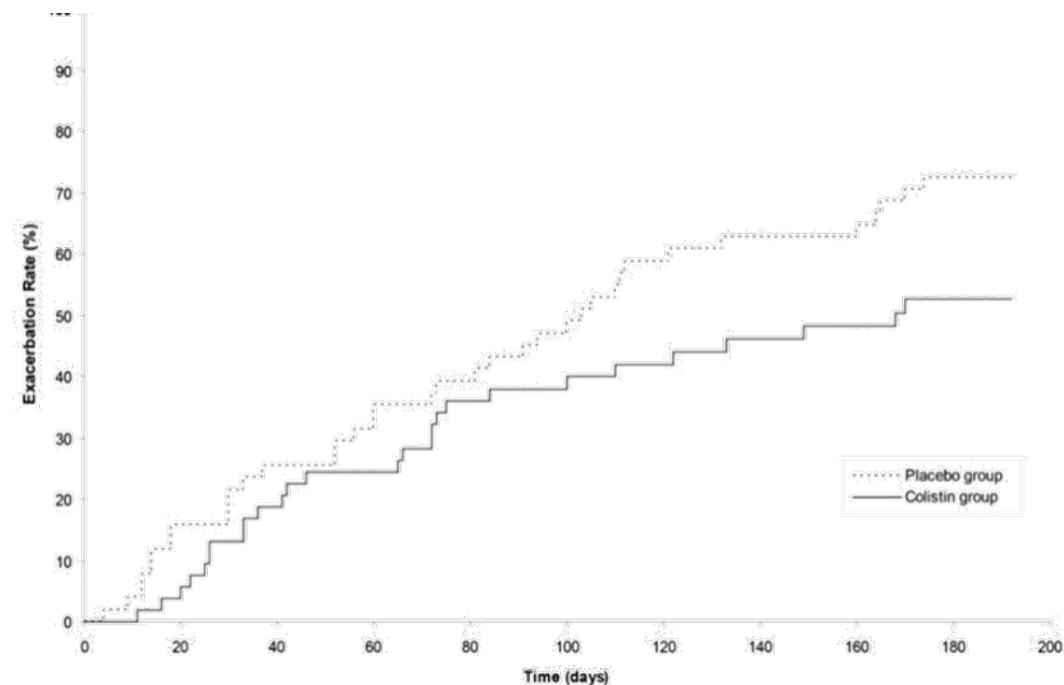
Formulation solution / poudre
Efficacité similaire.



Colimycine solution inhalée DDB non CF



- Colistiméthate Sodique , TADIM[®]: aérosol,
 - Polymyxine, perturbation intégrité membrane cellulaire bactérienne
 - Inhalation 1 à 2 MU x 2 / jour
 - Pour le TADIM[®] penser à prescrire le Tadim solution pour diluer la poudre
- Thorax 2014: 19 patients suivi 24 mois [1]
 - Réduction taux exacerbation 7,8 à 2,7 % an (p=0,001)
 - Taux d'hospitalisation 3 à 0,95 (p=0,002)
 - Charge bactérienne, PA (3/19 éradications), bronchorrhée.
- AJRCCM 2014 [2]: 144 patients, 1MU x 2 / jour
 - Pas amélioration ITT
 - Sous groupe tolère le ttt (2/3 patients)
 - => amélioration délai avant 1^{ère} exacerbation 168 vs 103 jours (p 0,038)
 - Diminution charge bactérienne PA.
- Essai PROMIS II (Zambon) => résultats en attente
 - 287 patients randomisés
 - 1 MU x 2 / jour versus placebo
 - 12 mois: taux annuel d'exacerbation.



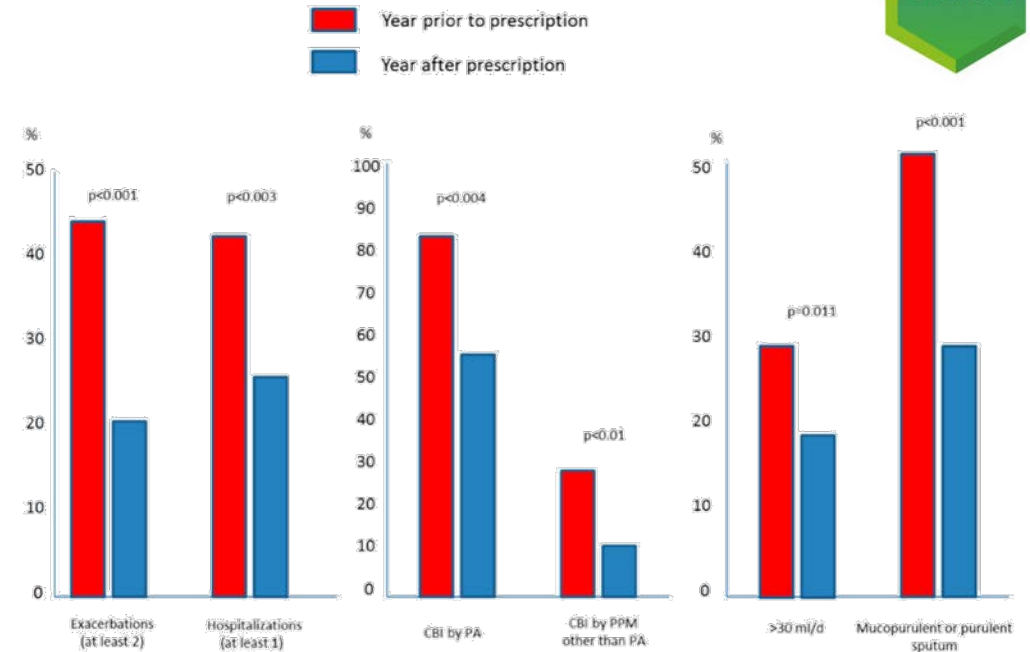
Coli poudre poudre - DDB non CF



- Colobreathe (turbospin)®: poudre
 - 1 662 500 Ui : 1 capsule matin et soir



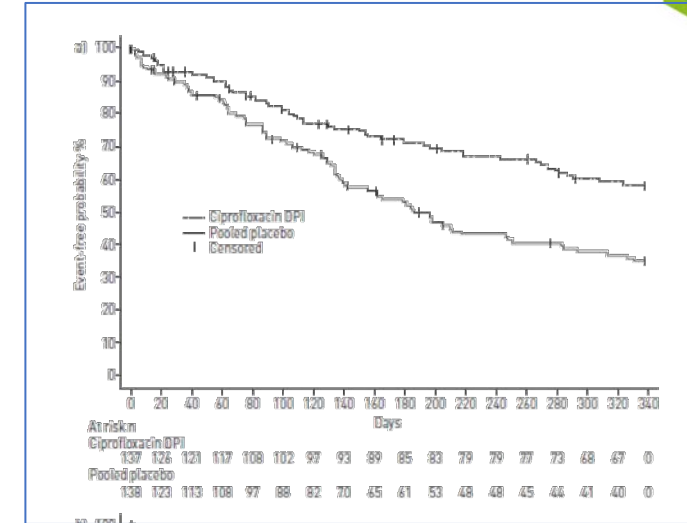
- 164 patients: 141 (86%) Colobreath® et 23 (14 %) sous Tobi podhaler®
 - Efficacité avant / après ttt
 - Exacerbations, charge PA, purulence
 - Efficacité similaire système poudre.
 - 40% de toux (BPCO), 26,8% dyspnée
 - 24,4 % arrêt pour EI dont 84 pour la toux
 - 81% première dose hospitalière



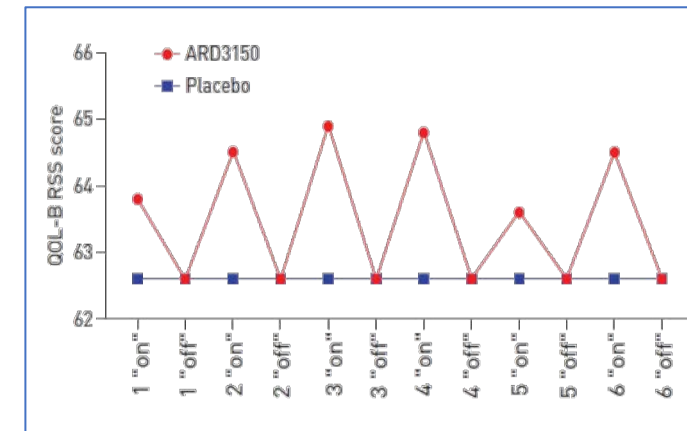
Variable	Colistin Dry Powder 141 (86%)	Tobramycin Dry Powder 23 (14%)	Intergroup p-Value
Year Prior vs. Year After Prescription			
Non-severe exacerbations	2.01 (2.1) vs. 1.8 (2.1)	2.3 (2.5) vs. 1.7 (2.2)	NS
Severe exacerbations,	0.77 (1.3) vs. 0.43 (0.8)	0.61 (1.9) vs. 0.26 (2.2)	NS
Exacerbators	46% vs. 25%	59% vs. 21%	NS
CBI by PA	80% vs. 55%	85% vs. 50%	NS
CBI by PPM other than PA	20% vs. 11%	15% vs. 5%	NS
Sputum production > 30 mL/d	32% vs. 20%	33% vs. 15%	NS
Mucopurulent or purulent sputum	57% vs. 26%	56% vs. 17%	NS
Dyspnoea	1.5 (1.3) vs. 1.5 (1.4)	1.6 (1.5) vs. 1.7 (1.8)	NS
FEV1 (% pred)	53 (9.9%) vs. 55 (10.1%)	57 (14.2%) vs. 51 (14.1%)	NS

CBI: Chronic Bronchial Infection; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; PPM: Potentially Pathogenic Microorganisms; NS: Non-significant.

- Etudes RESPIRE-1 (416 p) [2] et RESPIRE-2 (521) [3]: 937 patients
 - Ciprofloxacine liposomale poudre sèche 32,5 mg
 - 14 jours (1) ou 28 jours (2) cycles on/off *versus* placebo 48 semaines
 - Seule étude RESPIRE 1 statistiquement significative (14 jours on/off).
 - Réduction délai 1^{ère} exacerbation et taux exacerbation
- ORBIT 3 et 4 nébulisé PARI LC sprint [4]: 278 (3) et 304 (4)
 - 3 mL liposome encapsulated ciprofloxacin 135 mg and 3 mL free ciprofloxacin 54 mg) x 1 / jour, 6 cycles de 56 jours, 48 semaines
 - Randomisée, contrôlée versus placebo, phase III, ≥ 2 exacerbation P.a
 - Amélioration
 - symptômes respiratoires durant cycle on
 - réduire charge bactérienne
 - tendance d'amélioration de la qualité de vie.
 - Orbit 4:
 - durée avant première exacerbation (230 jours vs 158 placebo)
 - OR 0,72 (0,53-0,97) p= 0,032).



RESPIRE-1 CIPRO 14 j on/off



1/ D.J. Serisier, et al Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Thorax*, (2013)

2/ De Soya, et al. Respire 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis *Eur. Respir* (2018)

3/ T. Aksamit, A. De Soya, T.-J. Bandel, et al., RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Eur. Respir. J.* 51 (1) (2018)

4/ C.S. Haworth, et al., Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non- CF bronchiectasis and chronic lung infection with *P. aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): phase 3, randomised controlled trials, *Lancet Respir. Med.*

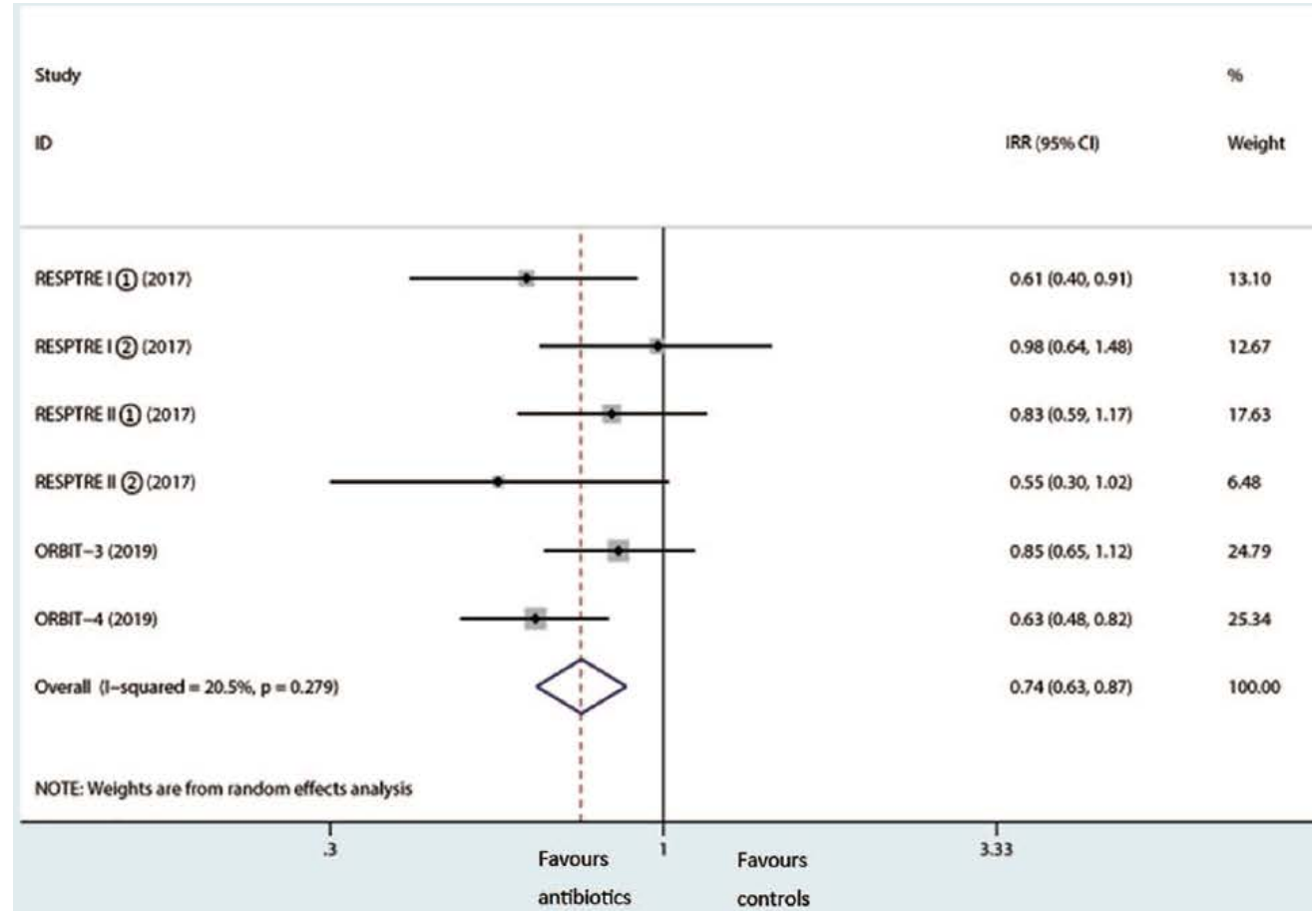
- Aztréonam lysine: AZLI[®], Cayston (aztreonam lysine)[®]
 - Gilead Sciences, Foster City, CA
 - Efficacité dans la mucoviscidose (+ 6,6 % VEMS, ..)
 - 75 mg x 3 / jour e-flow altera
 - Temps d'administration 3 min.
 - 2 études multicentriques DDB non CF (AIR-BX1: 266 et AIR-BX2: 274 patients) double aveugle contre placebo, 4 cycles on/off [1-2]
 - Diminution charge bactérienne en cycle on
 - Pas de bénéfice clinique
 - Majoration des effets secondaires => Arrêt de l'étude AIR-BX 1 et 2
 - Maintient chez patient bonne tolérance?
- Gentamicine [3]
 - 65 patients randomisés 80 mg x 2 / jour 12 mois versus placebo (PA ou non)
 - Bénéfice bronchorrhée, densité bactérienne (éradication 30% PA et 92% non PA), qualité vie, inflammation (sputum myeloperoxydase, elastase activité) sans effet VEMS mais perte bénéfice 3 mois après arrêt genta inhalée
- Ceftazidime
 - 21 patients, ceftazidime 12 mois, non colonisés PA, ≥ 2 exacerbations annuelles, 500 mg x 2 / jour
 - 81% d'éradication bactérienne



The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis, Lancet Respiratory Medicine 2018

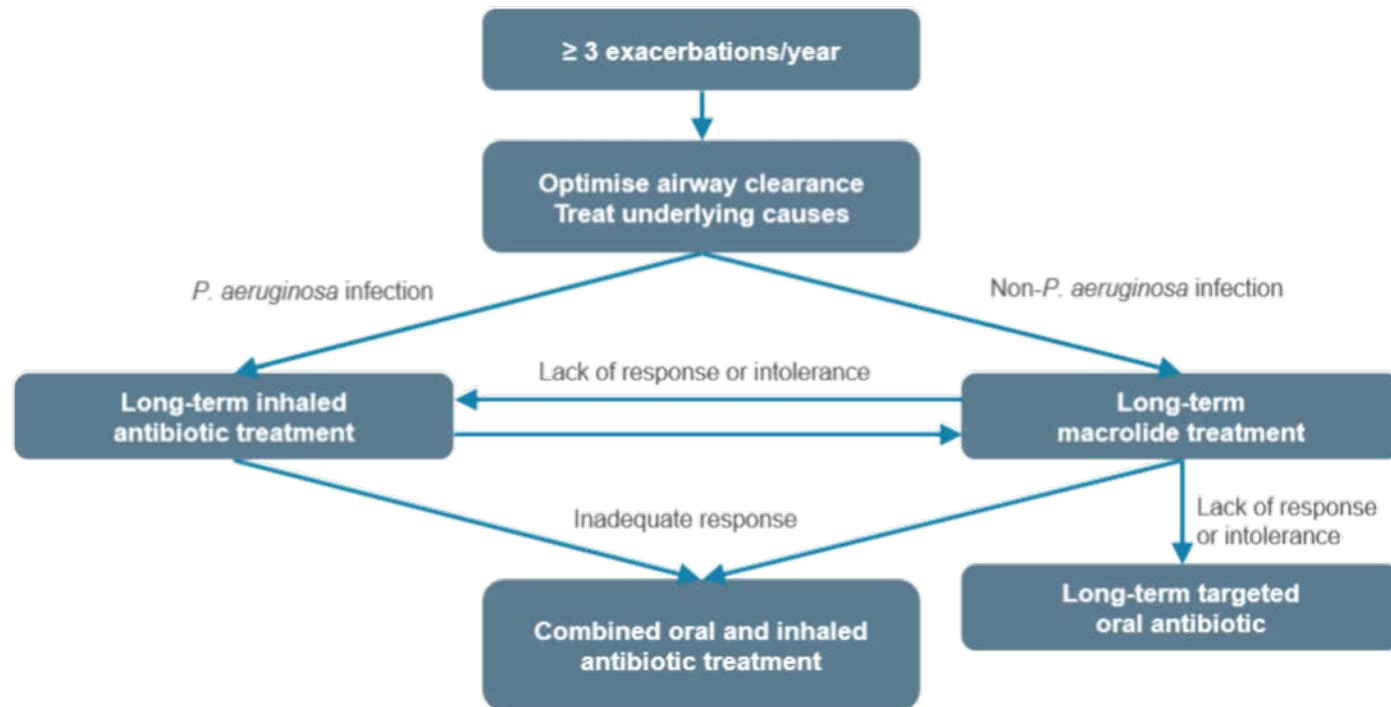


- Méta-analyse 16 études (2597 patients)
 - ↓ densité bactérienne
 - $-2.32 \log U$ 95% CI -3.20 to -1.45 ; $p < 0.0001$
 - Eradication bactérienne
 - [OR] 3.36, 1.63 to 6.91; $p = 0.0010$
 - ↓ Fréquence des exacerbations
 - rate ratio 0.81, 0.67 to 0.97; $p = 0.020$
 - Temps avant première exacerbation
 - hazard ratio 0.83, 0.69 to 0.99; $p = 0.028$
 - ↓ sévérité, nombre et fréquence exacerbations
 - rate ratio 0.43, 0.24 to 0.78; $p = 0.0050$
 - Amélioration scores de qualité de vie
 - Adverse effects
 - Bronchospasmes
 - OR 0.97, 0.67 to 1.40; $p = 0.85$
 - Emergence of bacterial resistance
 - risk ratio 1.91, 1.46 to 2.49; $p < 0.0001$.
 - Pas d'amélioration du VEMS



The British Thoracic Society guidelines for management of patients with NCFB European Respiratory Society (ERS)

=> position favorable bien que conditionnelle pour l'usage des antibiotiques inhalés dans les bronchiectasies



Primo-infection pyocyanique

DDB non CF

Eradication ttt po ou IV suivi de 3 mois d'AB inhalé meilleur efficacité que le ttt systémique seul.

- COLIMYCINE inhalée [1, 2]:
 - 30 patients ttt IV ou PO + 3 mois coli®
 - Clairance de 80% 1 mois, 50% 1 an et 30% 3 ans.
 - ↓ nb exacerbation l'année suivante (4 à 2/an).
 - Etude prospective 67 patients échec éradication après première cure ttt systémique
 - => Cipro 750 mg x 2 / jour 21 jours ou Betalactamine + tobra IV 14 jours puis Coli inhalée 1 MUx2/ jour 12 mois
 - Eradication 3 mois 50,7%, 12mois 40,3%.
 - ↓ nb exacerbation l'année suivante.
- TOBRAMYCINE inhalée [3]:
 - 35 patients; ttt IV puis Tobramycine inhalée 3 mois *versus* placebo :
 - 54% d'éradication versus 29% 12 mois.
 - ↓ hospitalisations.

Eradication doit être proposé patients avec primo-infections, taux d'éradication 80% (Task Force - European Respiratory Society Guideline 2017):

Question 3 Is an eradication treatment beneficial for treating bronchiectasis patients with a new isolate of a potentially pathogenic microorganism in comparison to no eradication treatment?

We suggest that adults with bronchiectasis with a new isolation of *P. aeruginosa* should be offered eradication antibiotic treatment (*conditional recommendation, very low quality of evidence*).

We suggest not offering eradication antibiotic treatment to adults with bronchiectasis following new isolation of pathogens other than *P. aeruginosa* (*conditional recommendation, very low quality of evidence*).

1/ L. White, et al, Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis Respir. Med., (2012)

2/ Blanco-Aparicio M et al; Eradication of Pseudomonas aeruginosa with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis, Chronic Respiratory Disease 2021

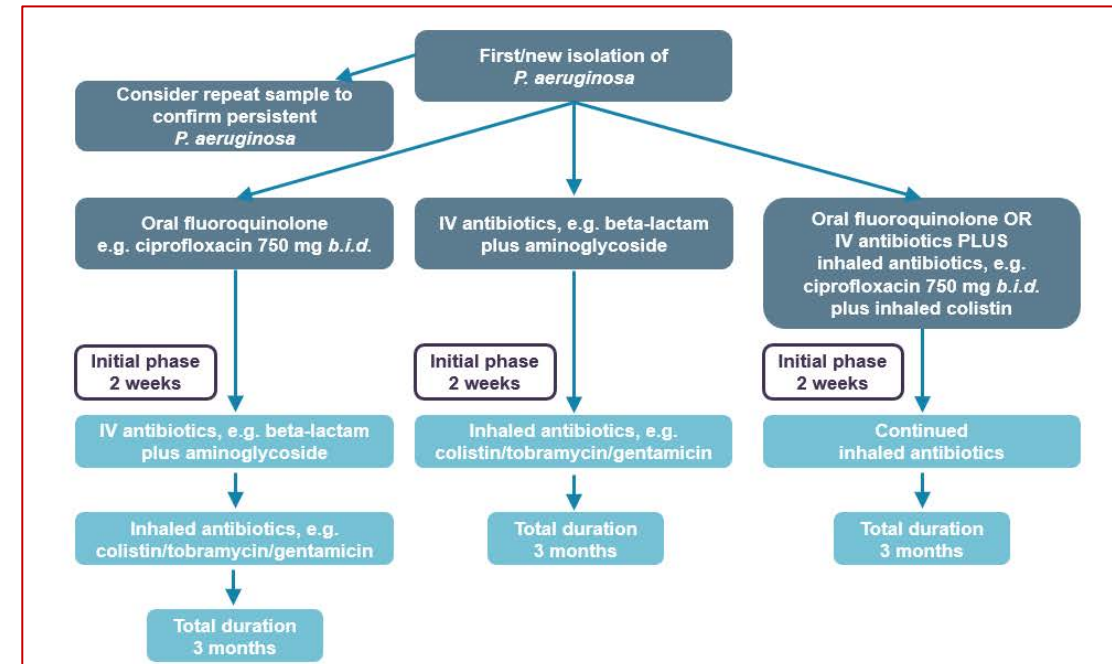
3/ Orriols et al

4/Polverino E,et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017

Primo-infection pyocyanique DDB non CF



- **Task Force - European Respiratory Society Guideline 2017:**
 - *In bronchiectasis, eradication treatment regimens vary, but there is some evidence suggesting that a regimen including a nebulised antibiotic achieves greater rates of clearance and clinical benefits than intravenous treatment alone in achieving clearance of P. aeruginosa.*
- Eradication pyocyanique: grande hétérogénéité des pratiques:
 - Mucoviscidose: efficacité équivalente des différents schémas
 - Cochrane 2015 49 essais, PNDs 2017, guideline 2018.
 - Primo-colonisation:
 - Tobi 28 jours efficace
 - Pas de bénéfice 56 jours, ou association ciprofloxacine PO.
 - 90% éradication (versus 24% placebo).
 - DDB non CF
 - Colonisation => TOBI® ou COLI® inhalé 28 jours efficace.
 - Exacerbation => traitement systémique puis ttt inhale 3 mois.
 - Contrôle ECBC.
- Registre EMBARC: cohorte multicentrique observationnelle:
 - *European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration.*



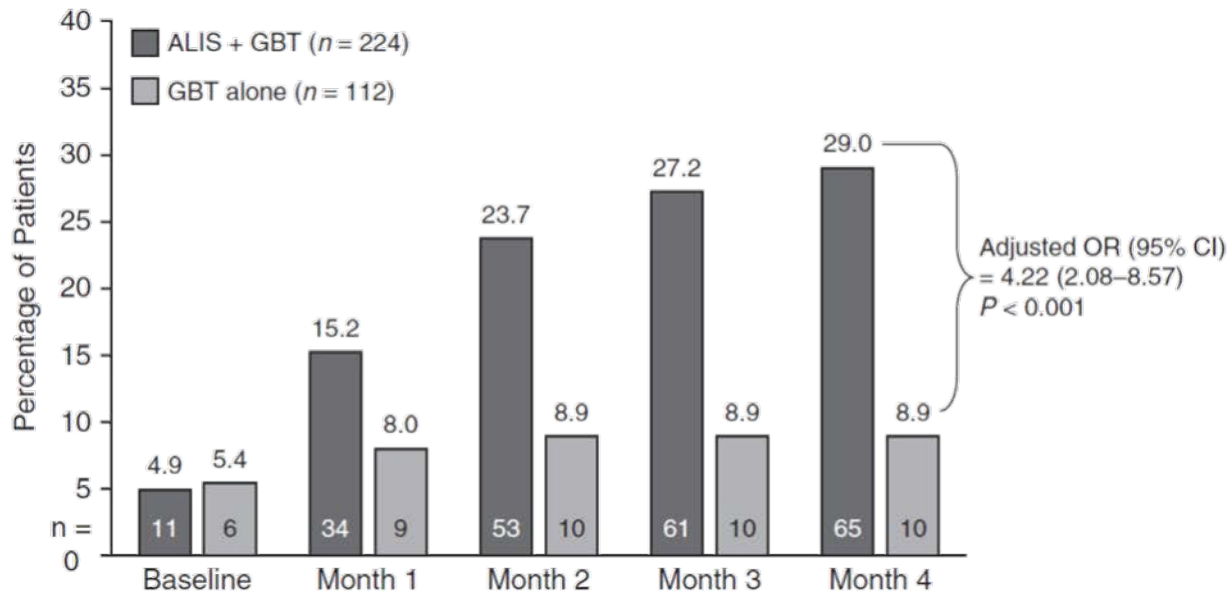
Mycobactéries atypiques

DDB non CF

Amikacine liposomale inhalée ARIKAYCE®



- Etude randomisée NTM-MAC réfractaire à M6 ttt antibiotiques recommandés par les guidelines.
 - 590 mg ARIKAYCE solution (224 patients) *versus* placebo (112 patients).
 - 62,5 % avaient DDB, 14,3 BPCO, 11,9% les 2.
 - 29 % de conversion de culture (3 ECBC négatifs) *versus* 8,9%.



Lamira® Nebulizer System

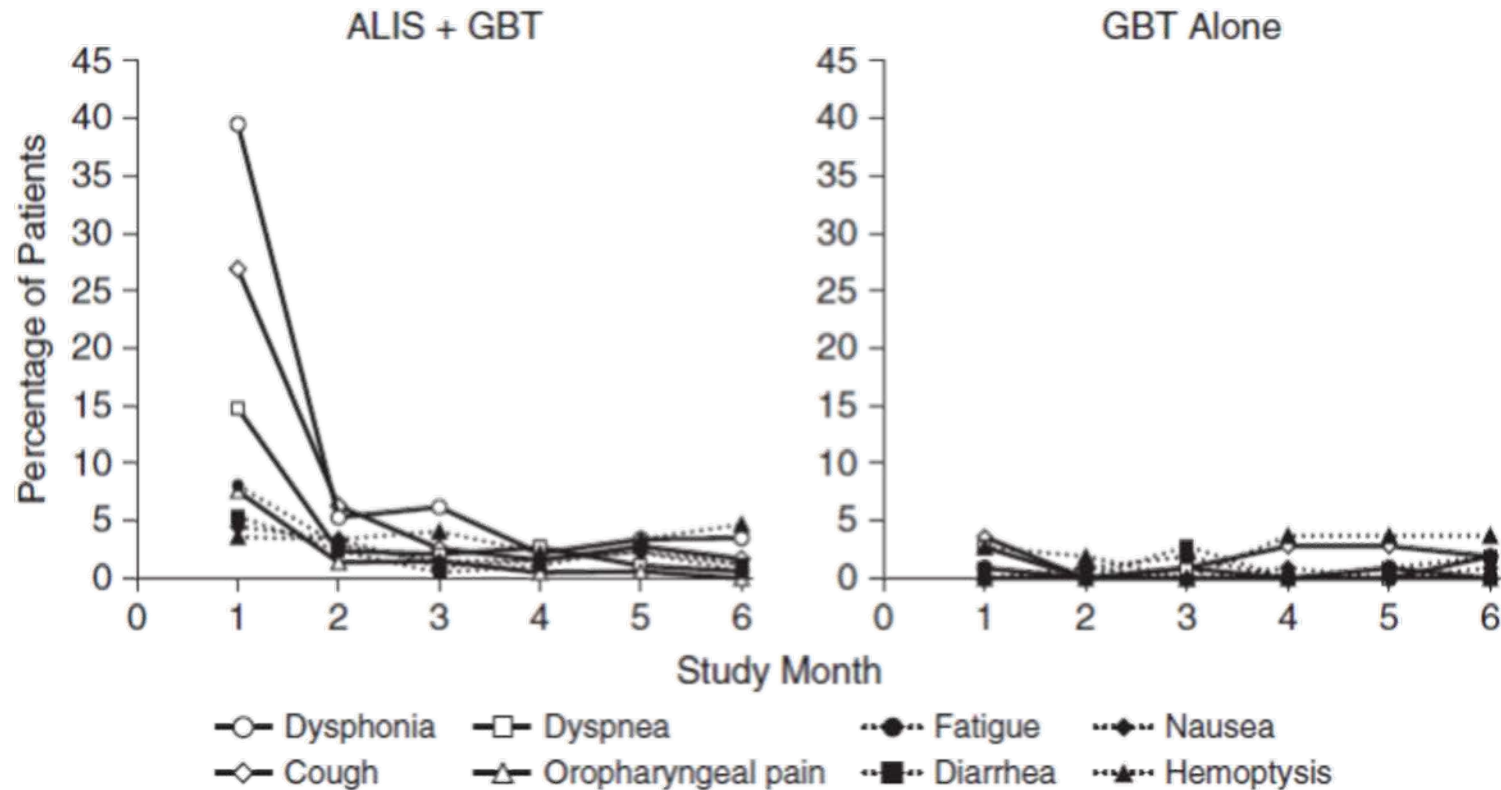


Insmed, Inc

Amikacine liposomale inhalée ARIKAYCE®



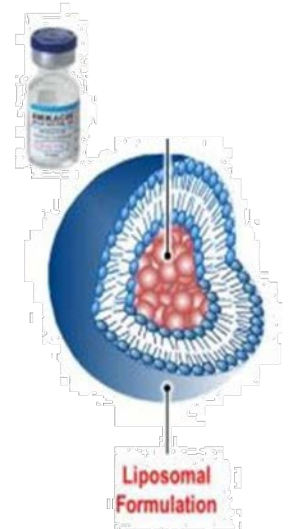
- 20,2% EIi sérieux
- Beaucoup disparaissent à M1 de ttt



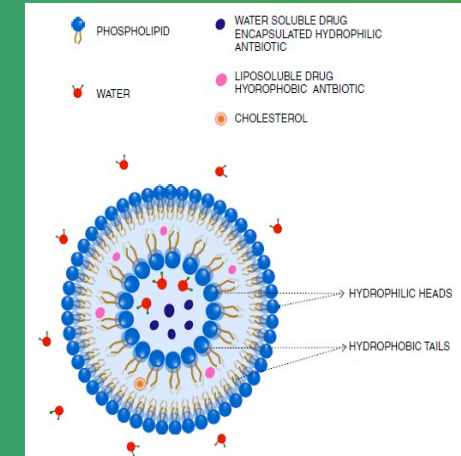
Amikacine liposomale inhalée ARIKAYCE®



- Mycobactéries: penser à les rechercher DDB non CF:
 - 12% de colonisation.
 - 8% d'infection actives.
- Utilisation
 - 1 aérosol de 590 mg / jour
 - Flacon au réfrigérateur, Nébuliser à T° ambiante
 - Avec le système de nébulisation Lamira (nébuliseur, tête d'aérosol et contrôleur)
 - Initiation:
 - Programme d'accompagnement Mycocare
 - programmemycocare@patientys.com



Facteurs déterminants l'efficacité



Particule

Formulation

Système de nébulisation

Patient

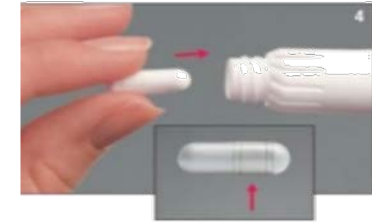
Nébulisation

- Embout buccal
- + Administration plus facile
- - Nettoyage matériel et stérilisation
 - **Contamination++**
 - Flore oropharyngée
 - Mycobactéries - par d'eau robinet



Poudre

- Débit inspiratoire > 30 l/min, CVmax 1 l
- Ttt associé au lactose
- + Rapide
- + Pas de nettoyage de matériel
- Technique d'inhalation lente avec contrôle de la toux (48% vs 31% nébul)
 - Expiration dans le dispositif => humidité perte médicament
 - Maintenir à la verticale pour la préparation
- => première prise hospitalière (consultation, HDJ) pour l'éducation thérapeutique.



Plusieurs études de non infériorité

⇒ Choix en fonction du profil du patient

⇒ Education thérapeutique pour la technique d'inhalation

Les antibiotiques inhalés ont été enregistrés avec un système de nébulisation



- TOBI[®]
 - 300 mg matin et soir
 - Flacon unidose prêt à l'emploi
 - 2103,11 euros (56Amp/5ml).
 - Nébuliseur PARI LC PLUS (Pari GmbH, Munich, Germany), compresseur Pari Turbo Boy ou PulmoAide (DeVilbiss, Mannheim, Germany)
- COLISTIMETHATE SODIQUE SANOFI 1 MUI pdre/solv p inhal ou TADIM[®]
 - Reconstituer poudre (TADIM[®] prescrire le TADIM diluant, Solution stérile de chlorure de sodium 0,45%, 1ml)
 - 1 à 2 MU 2 à 3 fois par jour (possibilité de diluer les 2 MU avec 1 flacon de diluant)
 - Nébuliseur PARI LC STAR, Pari LC Plus, I-neb, Pari e-flow rapid
 - Compresseur PARI TURBO BOY N, Pari Boy SX, e-flow
 - 333,39 euros (30Fl+30Amp/3ml).
- Aztréonam CAYSTON[®]
 - Poudre 75 mg et solvant +1 nébuliseur Altera
 - 75 mg x 3 / jour.
 - 2102,98 euros (84 flacons + 88 ampoules).
 - Tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid.
- ARIKAYCE liposomal[®]
 - 590 mg / jour
 - Système de nébulisation Lamira.



- Prestataire
 - Mise à disposition du matériel
 - Formation suivi
 - Maintenance



Ordre d'administration



- Bronchodilatateurs



- Mucolytiques



- Kinésithérapie



- Antibiotique inhalé

- Toux, sifflements,
- Dyspnée, bronchospasme
- => **Pré traitement par bronchodilatateurs effet mitigé, patient dépendant**

Table 3. Subgroup analysis of the common adverse events

AEs†	Number of studies	Events/total		Effect size		Heterogeneity	
		Macrolide	Control	OR (95%CI)	P	I ² (%)	P
Any‡	5	165/216	169/221	1.02 (0.65, 1.61)	0.93	25	0.26
Cough	3	26/123	24/28	1.11 (0.33, 3.69)	0.87	54	0.11
Dyspnea	3	20/83	13/84	1.96 (0.38, 10.20)	0.42	65	0.06
Fatigue	3	12/83	12/86	1.03 (0.44, 2.44)	0.94	0	0.72
Headache	3	11/106	12/113	0.97 (0.41, 2.31)	0.95	31	0.24
Hemoptysis	3	7/117	6/121	1.20 (0.39, 3.74)	0.75	0	0.70
Nausea	2	8/46	2/49	4.12 (0.95, 17.78)	0.06	0	0.33
Wheeze	3	20/83	4/84	6.74 (2.22, 20.52)	0.0008*	0	0.75
Bronchospasm	4	16/173	6/177	2.84 (1.11, 7.25)	0.03*	0	0.59
Abnormal taste	3	15/107	7/116	2.34 (0.96, 5.69)	0.06	37	0.20
Overall§	5	135/921	86/958	1.77 (1.32, 2.36)	0.0001*	15	0.24

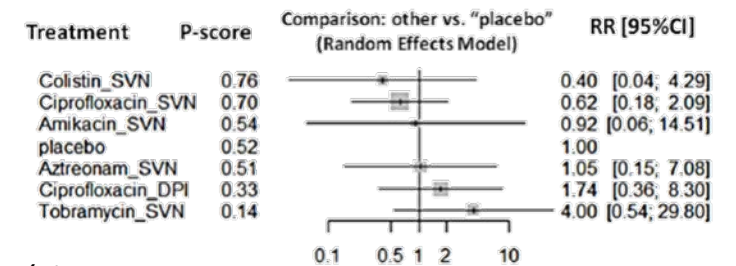
- Hémoptysies
- Douleur thoraciques
- Dysgueusie, mycose
- Modification de la voix (9% CF-studies)
- Toxicité rénale et auditive: passage systémique non nul, co facteurs+++
 - Pas de modification créatininémie TIS 80 mg x :3 / jour 32 mois (MacLusky et al)
 - Hypoaccousie 3% étude CF, non confirmé audiométrie 148 TOBI versus 154 placebo
- EII plus fréquents non CF (20%).

- Réponse clinique
 - Bronchorrhée
 - Qualité de vie
 - Taux annuel d'exacerbation
- Surveillance microbiologique
 - Densité PA
- Inflammation systémique
- VEMS?
 - Pas une mesure sensible pour évaluer réponse ttt dans les DDB non CF
 - Méta analyse de 3 études randomisées évaluant le mannitol inhalée, azithromycine, aztreonam inhalé (984 patients)
 - Amélioration qualité de vie non corrélée aux modifications du VEMS.
- Développer des marqueurs d'évaluation
 - Biomarqueurs?
 - Scores composites (symptômes, fq exacerbations, qualité de vie, inflammation systémique..).

Résistances et pathogènes émergents?



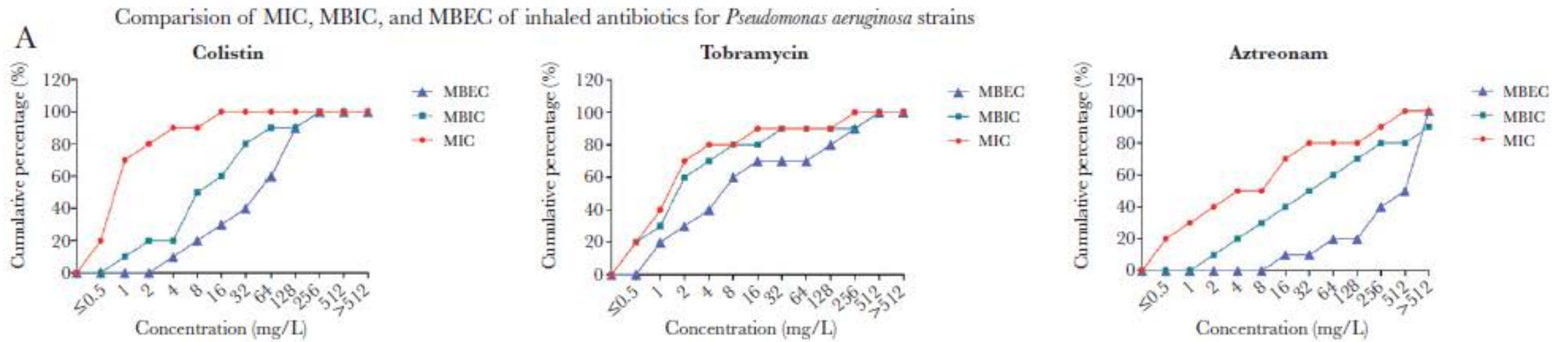
- Tobramycine inhalée:
 - 25% à 32 % souche CMI ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ à 24 semaines *versus* 20% à 17% groupe placebo.
 - Mais pas d'influence sur réponse clinique et VEMS.
- Colistine et aztréonam:
 - Peu de données, pas de modification CMI à 4 semaines, étude danoise coli 17 ans => pyocyanique Coli R (Johansen JCF 2008)
- Ciprofloxacine:
 - ORBIT-3 et 4: Augmentation des CMI en fin de cycle *on*, diminution fin cycle *off*.
- Meta-analyses:
 - Pas d'émergence de *P. aeruginosa* résistant, plus d'éradication:
 - 539 patients DDB non CF Tobramycine, colimycine, ciprofloxacine, gentamycine , de 2 semaines à 12 mois.
 - 1131 patients: réduction du risque d'acquisition de nouveaux pathogènes émergents.
 - 1905 patients: pas d'augmentation significative d'émergence de *P. aeruginosa* résistant.
 - Favorise MAC? *Aspergillus*?
- Quid de l'antibiogramme?
 - [Abth *epithelial lining fluid*] >>> CMI
 - Déplace le concept de résistance lié aux sous dosage et possiblement moins d'émergence de résistance
 - Ne doivent pas être utilisés pour guider l'utilisation d'un AB aérosolisé.
 - => réponse clinique, \downarrow exacerbations pulmonaires.
 - => faut il définir des Breackpoints?



Breakpoint ?



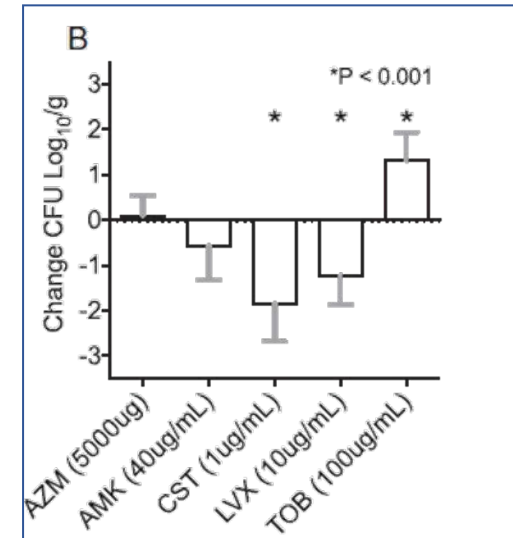
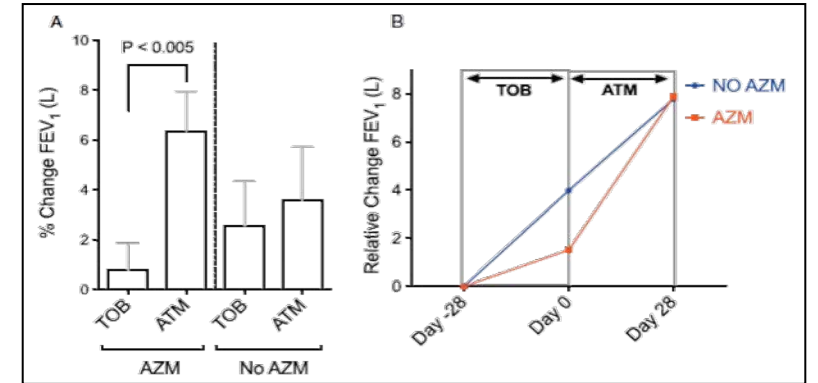
- ∅ Breakpoints EUCAST
 - Quel model pour standardizer?
 - Bactéries planctoniques => Modèles biofilms (Calgary biofilm model)
 - Minimum biofilm inhibitory concentration (MBIC) and the minimum biofilm eradication concentration (MBEC):
 - CM1b Tobra proche CMI; CM1b Coli x 8 CMI.



Intéraction Tobramycine inhalée / azithromycine



- Analyse *post hoc* étude clinique prospective AZLI
 - 176 patients CF patients
 - 73 % Azithromycine (VEMS 54,8%) *versus* (VEMS 57,1%) pas d'azithromycine
 - 4 semaines de TOBI puis randomisation pour AZLI versus placebo
 - Uniquement chez les patients sous azithromycine
 - VEMS amélioration inférieure sous TOBI 0.8 % versus AZLI + 6.4%.
 - ↓ Qualité de vie TOBI versus AZLI
- Antagonisme rapporté *in vitro* puis *in vivo*
 - 30 souches CF- *P. aeruginosa* + étude mécanismes de résistance
 - Tobra: ↓ 4 log₁₀ versus ↓ 2 log₁₀ Tobra + Azithromycine
 - Expression génique *PA5471, mexX, mexY*
 - Induction par Azithromycine de l'expression des gènes de pompes à efflux dont les aminosides sont des substrats.
- Etude randomisée *OPTIMIZE trial* (2018) patients sous TOBI:
 - 56 patients azithromycine / 52 placebo:
 - ↓ Réduction densité *P. aeruginosa* sous azithromycine.
 - Pas de différence significative en terme de fonction pulmonaire.



- DDB non CF:
 - Surveiller ECBC
 - AB inhalée => Pyocyanique et Mycobactéries atypiques
 - Primo infection => éradication
 - Infection chronique
 - ≥ 3 exacerbations / an à *P. aeruginosa*
 - Aucune étude démontré d'amélioration VEMS, récurrence des symptômes à l'arrêt des cycles
 - Pas de données pour recommandation pour autre germe que *P. aeruginosa*
 - Hors AMM
 - Education thérapeutique, observance, lassitude
 - EII dyspnée bronchospasme 10 à 20%
 - Bon rationnel global, réponse individuelle
- Adapter les posologies à la population non CF, plus âgée, BPCO, selon tolérance
 - Cycles plus court, 14 jours?, posologies inférieures?
 - Besoin d'études
 - Population plus hétérogène que la population mucoviscidose => EMBARC registre Européen.

- Traitements innovants

- Correcteurs (eNAC CFTR).
- Cibler le biofilm
 - [Ding W, et al. The Influence of Shuttle-Shape Emodin Nanoparticles on the Streptococcus suis Biofilm. Front. Pharmacol. 2018]
- Inhaled phage therapy (1.5 Log reduction, $p < 0.001$)
 - [Guillon A et al. Inhaled bacteriophage therapy in a porcine model of pneumonia caused by *P. aeruginosa* during mechanical ventilation. Br J Pharmacol 2021].
- Immunothérapie: Panobacumab Ac monoclonal anti-*P. aeruginosa* (LPS lipopolysaccharide serotype O11)
 - [Secher T et al. The anti-*P. aeruginosa* Ab Panobacumab is efficacious on acute pneumonia in neutropenic mice and has additive effects with meropenem. PloSOne 2013].
- Immunomodulation
 - [López-Gálvez R, et al. Airway administration of flagellin regulates the inflammatory response to *P. aeruginosa*. Am J Respir Cell Mol Biol 2021]
 - [Pérez-Cruz M, et al. TLR5 agonist flagellin prevents non-typeable *H. influenzae*-induced infection in cigarette smoke-exposed mice. PloS One 2021]
 - [Inhalable Mannosylated Rifampicin–Curcumin Co-Loaded Nanomicelles with Enhanced In Vitro Antimicrobial Efficacy for an Optimized Pulmonary Tuberculosis Therapy, Juan M. Galdopórpura, pharmaceuticals 2022]
- Acides aminés stabilisent chimiquement des antibiotiques, comment aspérités pour augmenter leur biodisponibilité.
 - [Adhikari et al. AA improve aerosolization, chemical stability of inhalable Spray-dried ceftazidime for *P. aeruginosa* lung infection, international Journal Pharmaceutics, 2022].
 - Nanostructured lipid carriers.

10^{es}
JOURNÉES
du GREPI

Merci pour votre attention

Merci aux organisateurs du GREPI

