

Dilatation Des Bronches de l'adulte: actualités

Association Franco-Méditerranéenne de Cardio-Pneumologie

17 ème Rencontre

Egypte 1-5 juin 2022

Pr Louis-Jean COUDERC

Hôpital Foch

Service de Pneumologie

Centre de Compétence des Déficits Immunitaires Primitifs de l'adulte

Plateforme de volatolomique EXHALOMICS

SURESNES

Clinique Ambroise Paré

NEUILLY s/Seine

Dilatation des Bronches de l'adulte

Conflits d'Intérêts

- **En général**

LVL Médical

ARIA Médical

NOVARTIS

BOEHRINGER INGELHEIM

ROCHE

ASTRA-ZENECA

- **En rapport avec cet exposé**

aucun

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

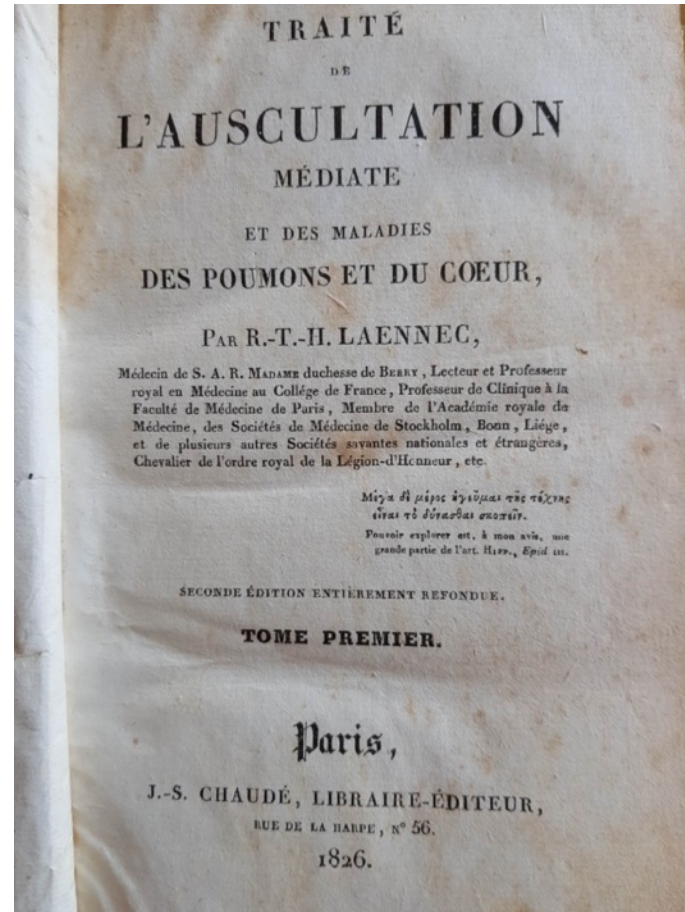
PLAN

- 1- Cérémonie
- 2- Diagnostic
- 3- Pronostic
- 4- Etiologies
- 5- Traitements
- 6- Physiopathologie

⇒ 15 minutes chrono

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

1- Happy Birthday



Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

1- Happy Birthday

4 premiers cas de DDB

Place majeure du **mucus** :

"la dilatation des bronches n'est observée qu'en cas de catarrhe chronique de mucus. Ce fait autorise à concevoir la manière dont la maladie se forme: une dilatation temporaire produite par une sécrétion abondante de mucus, dilatation qui devient permanente du fait de la sécrétion constante"

(pp 100-108)

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

2-Critères diagnostiques

203 years later

Criteria and Definitions for the Radiological and Clinical Diagnosis of Bronchiectasis in Adults **for Use in Clinical Trials**

↳ Clinical definition

Daily cough / daily productive cough
Chronic purulent or mucopurulent sputum
Sputum most days of the week
Recurrent haemoptysis

↳ Radiological criteria

Inner airway-artery diameter ratio ≥ 1.5
Outer airway-artery diameter ratio ≥ 1.5
Visibility of airways in periphery
Lack of tapering of airways

Aliberti S. et al. Lancet Respir. Med. 2022

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

2-Diagnostic de fréquence croissante

Etude rétrospective chinoise, 5 ans: 01/01/2013 → 31/12/2017

23 provinces = 380 millions d'habitants ≥ 18 ans

Malades avec DDB = 383 926 âge moyen au diagnostic: 59,5 ± 15
femmes: 51,5%

Prévalence / 100 000 habitants:

2013 = 75,48

2017 = 174,45 ⇒ **X 2,31**

Pas de différence H/F

Pas d'augmentation du coût de la prise en charge de la DDB mais du
coût global / **comorbidités**, notamment cardio-vasculaire

Feng J. et al. Respir. Res. 2022

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

3-Pronostic : Bronchiectasis Severity Index

	0	1	2	3	4	5	6
Age (an)	<50		50-69		70-79		≥80
IMC	≥18,5		<18,5				
VEMS%	>80	50-80	30-49	<30			
Colonisation	non	oui	<i>P.aerug.</i>				
Score MRC	1-3		4	5			
Extension Radio	<3lobes		≥3lobes/kystes				
Exacerbation/an	0-2		≥3				
Hospitalisation/2ans	non					oui	
BSI risque:	0-4:faible	5-8:modéré	>8:sévère				

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

3-Pronostic : **FACED** et **E-FACED**

FACED

	0	1	2
Colonisation <i>P.aerug</i>	non	oui	
Score MRC	0-2	3-4	
VEMS%	≥50		<50
Age	<70		≥70
Lobes atteints	1-2	>2	

E-FACED

≥1 exacerbation → hospit/an	non	oui
-----------------------------	-----	-----

Score FACED 0-2:faible 3-4:modéré 5-7:sévère

Score E-FACED 0-3 :faible 4-6:modéré 7-9:sévère

Martinez-Garcia MA et al. Eur. Respir. J. 2014

Mc Donnell MJ et al. Lancet Respir. J. 2016

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

3-Pronostic : **COMORBIDITES**

Dépression/anxiété

entraînement respiratoire
thérapie comportementale
anti-dépresseur
psychiatre

Obésité

nutritionniste

RGO

chirurgie
inhibiteurs pompe à protons
chirurgie

Cardiopathie

gastro-entérologue
traitements médicamenteux
stents, chirurgie
cardiologue

Sinusite

CS locaux, anti-histaminique
ORL

Tabagisme

substituts nicotiques
addictologue

Sédentarité

réhabilitation

Adhérence

kinésithérapie
éducation thérapeutique

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

3-Pronostic : analyse par CLUSTERS

468 malades/ âge moyen,63 ans/suivi :5,5 ans

	Jeune DDB moyenne	Agé DDB moyenne	Agé Exacerbations fréquentes	Agés DDB sévère peu d'exacerbation
Sexe	F	F	M	F-M
IMC	bas	Surpoids	Un peu bas	Un peu haut
Etiologies	génétique déficit immunitaire post-infection idiopathique	Idiopathique Post-infection	Post-infection BPCO	Post-infection Idiopathique
Comorbidités	faible	Faible	Faible	Cardio-vasculaire ; cancer
Mortalité	basse	Basse	Elevée : cause respiratoire	Elevée : mortalité extra-respiratoire

⇒ Différents phénotypes avec des pronostics différents

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

4-Etiologies :international consensus recommandations

*Underlying causes or conditions associated with bronchiectasis should be investigated

* We caution against use of the terms idiopathic or post-infectious bronchiectasis unless potential causes or conditions have been excluded

*Bronchiectasis can coexist with other common chronic airway diseases, asthma and COPD

⇒ Investigate the etiology of bronchiectasis
you do not find what you do not look for

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

4-Etiologies : Quel bilan?

- 1- **Clinique** orientée +++
 - * histoire familiale
 - * ORL
 - * antécédents d'infections respiratoires (enfance), tuberculose
 - * maladie systémique (rhumatologique, digestive)
 - * RGO
 - * infertilité, diabète
- 2- **Scanner** topographie prédominante ?
- 3 -**Biologie**
 - ERS : NFS
 - EPP /IgG, IgA, IgM
 - ECBC/ mycobacterie dans l' expectoration
 - IgE-sérologie aspergillaire-IgE anti-aspergillaire
 - Foch : + sous-classes IgG /anticorps anti-CCP, ANCA/ sérologies VIH,HTLV1 / imagerie sinus
 - infertilité, histoire familiale DDB, hypoplasie sinus-polype :
 - mutations CFTR, test à la sueur
 - DCP

Importance de l'**interrogatoire** +++

Schéma **systématique** d'exploration des étiologies → diminution des formes "idiopathiques"

Dilatation des bronches et Déficits Immunitaires Primitifs

Hélène GOUSSAULT



But de l'étude

- L'étiologie des dilatations des bronches influence t'elle l'évolution ?
- Le pronostic des dilatations des bronches liées à un déficit immunitaire primitif est il plus péjoratif que celui des dilatations des bronches d'autres causes ?



Matériel et Méthodes

- Etude mono centrique: Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes
- Rétrospective
- Observationnelle
- 1984 – 2013 : 5 ans de suivi
- CEPRO 2018-018

- GraphPad Prism 7[®]. $p < 0.05$. médiane [IQR] ou pourcentage
- Score de Bhalla utilisé pour l'évaluation et l'évolution des scanners
- Score de FACED utilisé pour évaluer la gravité des DDB

*Bhalla M, et al. Radiology 1991;179(3):783–788.
Martinez-Garcia MA, et al. Eur Respir J 2014;43(5):1357–1367.*

Etiologies des DDB

	Patients étudiés (n 329)	Patients inclus (n 98)	p
Post infectieux	24,9%	23,5%	NS
Idiopathique	19,8%	16,3%	NS
Déficit immunitaire primitif	16,8%	20,4%	NS
Maladie systémique	7%	12,3%	NS
Mycobactérie non tuberculeuse	6,7%	5,1%	NS
Mutation du gene CFTR	2,7%	4,1%	NS
Maladie respiratoire obstructive	3,3%	6%	NS
Diverses*	18,8%	12,3%	NS

* post radiothérapie, transplantation rénale, Marfan, VIH, DCP, Kartagener, hypogammaglobulinémie secondaire, bronchiolite lymphocytaire, dysplasie bronchopulmonaire, déficit en α -1 anti-trypsine, ABPA, trachéobronchomalacie

Traitements reçus

	Déficit immunitaire primitif (n 20)	Idiopathique ou post infectieux (n 39)	p	Autres (n 39)	p	p global	Tous (n 98)
Azithromycine	9 (45%)	21 (53,9%)	NS	21 (53,9%)	NS	NS	51 (52%)
Omalizumab	0	4 (10,3%)	NS	7 (17,9%)	0,044	NS	11 (11,2%)
Immunoglobulines	17 (85%)	1 (2,6%)	<0,0001	7 (17,9%)	<0,0001	<0,0001	25 (25,5%)
Traitements inhalés	10 (50%)	26 (66,7%)	NS	27 (69,2%)	NS	NS	63 (70,4%)
CSI	6 (30%)	17 (43,6%)	NS	19 (48,7%)	NS	NS	42 (42,9%)
LABA	9 (45%)	26 (66,7%)	NS	25 (64,1%)	NS	NS	60 (61,2%)
LAMA	4 (20%)	7 (17,9%)	NS	9 (23,1%)	NS	NS	20 (20,4%)
Triple association	2 (10%)	4 (10,3%)	NS	4 (10,3%)	NS	NS	10 (10,2%)
Statines	1 (5%)	5 (12,8%)	NS	10 (25,6%)	NS	NS	16 (16,3%)

Résumé des résultats

- Patients présentant des DDB associées à un déficit immunitaire plus jeunes que les patients des autres groupes
- 85% des patients ayant un déficit immunitaire primitif reçoivent une substitution en IgG
- Taux d'exacerbation : 0,8/an tous groupes confondus
- Déclin du VEMS de 23mL/an tous groupes confondus
- Pas de modification du score de Bahla
- 10% de mortalité tous groupes confondus
- Pas de différence évolutive entre les 3 groupes : IgG diminuent les épisodes infectieux aigus mais pas le déclin fonctionnel

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

4-Etiologies :Déficits Immunitaires Primitifs

Etude rétrospective, monocentrique, anglaise

110 malades avec DICV → 58 avec DDB au scanner .

BSI peu grave 54%
modérée 30%,
sévère 16%.

Un seul paramètre immunologique associé à une DDB chez ces malades avec DICV =le **taux sérique d'IgM quasi-indétectable**

A noter :l'absence d'IgM dans les IgG administrées!

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

-Etiologies en Afrique

Auteur	Origine	Années	N malades	Age moyen	M/F	Post Tuberculose %	Post infect. %	RGO %	ABPA %	Maladies de système %	Idiopathique %
Ksouk H.	Ariana Tunisie	2002-2017	124	58	ND	40	-	8	3	4	45
Ouedraogo A.R.	Ouagadoudou Burkina Faso	2006-2018	72	58	62/38	26	14		1	1	45
Ami M.	Casablanca, Maroc	2002-2010	115	54,8	36/64	26	15			10	49
Ashsino F.	Rabat, Maroc	2016-2018	63	48	49/51	38	22				

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

5-Traitements MACROLIDES :études randomisées

Références	n malades	Age	Macrolide	Malades/groupe	Inclusion	Durée
Alte Nburg J. et al JAMA 2013 Pays Bas, 14 centres	83	59,9	Azi 250 mg/j	43 vs 40	≥ 3 EA + ECBC	12 mois
Serisier D.J. et al JAMA 2013 Australie, 1 centre	117	61,1	Erythro 400 mg x 2/j	59 vs 58	≥ 2 EA Expectoration	48 semaines
Wong C. et al Lancet 2012 Nouvelle Zélande, 3 centres	141	60,9	Azi 500 mg x 3/s	71 vs 70	≥ 1 EA	6 mois + 6 mois

Effet immunomodulateurs des macrolides

1- Inhibent la migration des leucocytes dans les poumons

par une baisse de la production de chemokines (CXCL8,IL6) et de molécules d'adhésion par les cellules épithéliales des voies aériennes

2-Immunité innée

Macrophages favorisent leur polarisation vers un phénotype M2, augmentant l'expression d'IL10

augmentent leur capacité de phagocytose des bactéries, des neutrophiles, des cellules épithéliales

Neutrophiles raccourcissent leur 1/2 vie

3-Immunité adaptative

Favorisent la tolérance des cellules dendritiques avec une diminution de l'IL6 et IL12, une augmentation de l'IL10

Lymphocytes: pas de modification de la production des anticorps

effet indirect sur les T par diminution de la production d'IFN γ et augmentation de l'IL10

diminuent l'expression d'IL17

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités- Traitements:MACROLIDES en utilisation prolongée

META-ANALYSE des DATAS INDIVIDUELS

Diminuent la fréquence des exacerbations (RR=0,49;0,36 – 0,66)

Améliorent la qualité de vie St Georges (2,93 points)

Retardent la survenue de la 1^{ère} EA

N'améliorent pas le VEMS

Réduisent la fréquence des exacerbations

dans **tous** les sous-groupes

avec **ou sans** *P. aeruginosa*

pour les patients avec 1 ou 2 EA/an

⇒ Macrolides à proposer à des malades non concernés par les recommandations ERS : "patients with 3 or more exacerbations per year"

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

Traitements: Pourquoi une **ANTIBIOTHERAPIE INHALEE** ?

Relation entre infection bactérienne et inflammation bronchique et générale

Relation entre infection et infiltration bronchique neutrophilique

Relation entre infection et symptômes respiratoires

Risque accru d'EA quand charge bactérienne $> 10^7$ CFU

⇒ Antibiotiques → diminution de la charge bactérienne



Amélioration des symptômes et du nombre d'EA
REALITE ou **SOUHAIT** ?

Bronchiectasies et antibiothérapie prophylactique intermittente

Analyse de 8 essais randomisés; âge moyen= 63,5 ans ;65% de femmes

↳ ciprofloxacine/cycle de 14 jours, 2 études /469 malades

↓ fréquence des exacerbations (RR 0,85; 0,61-0,93)

↑ résistance (OR 2,14; 1,36-3,35)

↳ ciprofloxacine/cycle de 28 jours , 1695 malades

⇔ fréquence des exacerbations (RR 0,92;0,82-1,01), mais ↓ des exacerbations sévères (OR 0,59;0,37-0,93)

↑ résistance (OR 2,2; 1,42-3,42)

⇒ **Non concluante** : poursuite souhaitable des essais

Transplantation pulmonaire pour Bronchiectasies

Etude rétrospective USA 1992-2019

407 greffés / 721 inscrits = 4,5 % des transplantés bipulmonaires

Age moyen à la greffe : 47 ans (plus jeune de 10 ans que les séries antérieures)

Pas d'évaluation de la gravité par des scores BSI ou FACED

VEEMS moyen à la greffe= 24%

Survie: 1 an = 87% 5 ans= 53% 10 ans = 16%

Pas différente de celle des transplantés pour d'autres indications

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

6-Physiopathologie: un rôle pour les **éosinophiles** ?

Fluticasone inhalée améliore la QOL mais pas le VEMS, chez 23/29 malades ayant une DDB idiopathique avec éosinophilie sanguine > 150mm³

Anti-IL5 (12)et anti-R-IL5(9) améliorent au 6ème mois VEMS, score MRC, volume de l'expectoration, nombre d'exacerbations chez 13/21(62%) malades ayant une DDB et des éosinophiles sanguins>300, mais

- étude monocentrique

- DDB associée constamment à une autre maladie éosinophilique:

 - asthme sévère(8),ABPA(4),EGPA(1),asthme/EGPA(4)

⇒intérêt de préciser le phénotype de ces DDB éosinophiliques de part leur possibilité d'amélioration

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

6-Physiopathologie: rôle de l'inflammation chronique

Favorisée par l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Présence d'ANCA anti-BPI (bacterial permeability increasing protein)

inhibent l'opsonisation et la phagocytose des bactéries gram-négatif
associés à la présence de *P. aeruginosa*

⇒ Réponse déficiente des neutrophiles

⇒ Réponse auto-immune

⇒ Altération de la clearance bactérienne

⇒ Cycle infection-inflammation

⇒ Intérêt d'immuno-modulateurs anti-lymphocytes B (rituximab)?

Bronchectasies : maladie auto-immune dans certains cas ?

ANCA-ASSOCIATED BRONCHIECTASIS

une nouvelle entité

Etude rétrospective nationale, n = 61

Bronchectasie peut précéder (n = 25) la vascularite à ANCA, 16 ans (4-50 ans)
avec * une fréquence élevée - de neuropathie périphérique
- d'ANCA anti MPO

* une mortalité plus élevée HR = 5,8 (1,2-28)

survenir simultanément (n = 13) ou après la vascularite (n = 36)

⇒ 2 groupes : traitements différents ?

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

6-Physiopathologie: Muco-Obstructive Lung Disease

Anomalie épithéliale des transports ioniques

Sécrétion accrue du mucus, surtout MUC5B

mucus hyper concentré,
déshydraté

→ Difficulté de transport du mucus

→ Augmentation de la concentration en mucus

→ Compression des cils

→ Difficulté du transport du mucus

Atteinte initiale au niveau des bronchioles

Rôle des agents infectieux sur les bouchons de mucus, pas sur les parois bronchiques

Initialement prédominance de germes anaérobies → "mouth-lung axis«

Bravo à René Théophile

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

6-Physiopathologie: rôle de la Pregnancy Zone Protein

- * Molécule immunosuppressive impliquée dans la tolérance du fœtus
 - * Concentration dans l'expectoration 10 fois > concentration sérique
 - corrélée au BSI
 - à la présence de pathogènes, *P. aeruginosa*
 - diminue après antibiothérapie
 - * Détectée dans le cytoplasme des neutrophiles, pas dans les cellules épithéliales bronchiques
- ⇒ impliquée dans la persistance des pathogènes

Dilatation des Bronches de l'Adulte: Actualités

CONCLUSIONS

<u>Diagnostic</u>	clinique +TDM
<u>Etiologie</u>	recherche de causes "traitables" avec une "check-list"
<u>Pronostic</u>	utiliser un score de gravité : BSI, FACED évaluation du phénotype exacerbateur
<u>Traitement</u>	recherche des complications infectieuses prise en charge des comorbidités intérêt des macrolides ne pas oublier la chirurgie : exérèse pour les DDB localisées , greffe pulmonaire
Intérêt de	rechercher des « treatable threats » pour des traitements personnalisés adaptés aux symptômes principaux +++ Prise en charge multidisciplinaire Intérêt des centres experts

