Groupement Belge des Pédiatres de Langue Française • ASBL •

gbpf

86e Réunion • 22 avril 2023

Kinépolis • Braine-l'Alleud

La pneumologie dans le vent: second souffle

Inscriptions et détails de la journée sur www.gbpf.be

Renseignements :

- Secrétariat scientifique :
  Dr F. Mascart - francoise.mascart@chc.be
- Secrétariat administratif :
  Dr F. Kanen - kanen.francois@hotmail.be
- Act-Wise - christophe@act-wise.be

9h > 12h45 **Matinée**

9h **Pneumonies**
- Epidémiologie et tests diagnostiques, où va-t-on ?
- La prise en charge des pneumonies communautaires.
- Pneumonies compliquées, que faire en cas d'empyème ?

11h15 **Pathologies muco-ciliaires: quand la génétique s'en mêle**
- Quoi de neuf dans la mucoviscidose en Belgique ?
- Organisation des centres de référence pour la mucoviscidose en France.
- Dyskinésie ciliaire primitive, un monde en mouvement.

12h45 **Lunch - Visite des stands**

13h45 > 16h45 **Après-midi**

13h45 **Session GBPF**
- *« Pediavox : les actualités pédiatriques belges »*

14h05 **Asthme**
- L'asthme, quelle prise en charge pour quel patient ?
- Nouveaux traitements dans l'asthme sévère.
- La bronchite bactérienne persistante.

15h55 **Prématurité**
- Où en sont les évolutions vaccinales et les anticorps monoclonaux dans le RSV ?
- Oxygène ou ventilation dans la bronchodysplasie ?

16h45
- Fin de la réunion scientifique

En fin de programme :

Lubiana

Avec le soutien de Nestlé NAN 2

AFFICHE-86E-CONGRES.indd 1 3/02/23 07:31

GROUPEMENT BELGE DES PEDIATRES DE LANGUE FRANÇAISE
86ème réunion – 22 avril 2023 – Braine-l'Alleud

La pneumologie dans le vent : second souffle.

08H00 *Accueil – Visite des stands, café, croissants*
08H30 *Ouverture des secrétariats*
08H55 *Ouverture de la réunion scientifique – Dr F. Mascart*

MATINEE

1ère session : Pneumonies
Modérateurs : J. Cousin – F. Lebrun

09H00 Epidémiologie et tests diagnostiques, où va-t-on ? J. Frère
09h20 La prise en charge des pneumonies communautaires. F. Piérart
09H50 Pneumonies compliquées, que faire en cas d'empyème ? N. Lefevre

10H35 ***Discussion***

10H45 PAUSE Café – Visite des stands

2ème session : Pathologies muco-ciliaires : quand la génétique s'en mêle
Modérateurs : à confirmer

11H15 Quoi de neuf dans la mucoviscidose en Belgique ? L. Hanssens
11H45 Organisation des centres de référence pour la mucoviscidose. R. Epaud
12H15 Dyskinésie ciliaire primitive, un monde en mouvement. C. Kempeneers
12H35 ***Discussion***

12H45 PAUSE Lunch – Visite des stands

APRES-MIDI

13H45 : SESSION GBPF "Pediavox : les actualités pédiatriques belges" – Dr P. Philippet (président)

3ème session : Asthme
Modérateurs : P. Chaouat – P. Tshimanga

14H05 L'asthme, quelle prise en charge pour quel patient ? T. De Saint Moulin
14H35 Nouveaux traitements dans l'asthme sévère. N. Lefevre
15H05 La bronchite bactérienne persistante. E. Bodart
15H25 ***Discussion***

15H35 PAUSE Café – Visite des stands

4ème session : Prématurité
Modérateurs : T. De Saint Moulin – E. Gueulette

15H55 Où en sont les évolutions vaccinales et les anticorps monoclonaux dans le RSV ? S. Blumental
16H15 Oxygène ou ventilation dans la bronchodysplasie ? A. Vuckovic
16H35 ***Discussion***
16H45 **Fin de la réunion scientifique**

Liste des orateurs

Docteur BLUMENTAL Sophie, HUDERF Bruxelles
Professeur BODART Eddy, CHU UCL Namur
Docteur DE SAINT MOULIN Thierry, Lasne
Professeur EPAUD Ralph, CHI Créteil
Docteur FRERE Julie, CHR Liège
Docteur HANSSENS Laurence, HUDERF Bruxelles
Docteur KEMPENEERS Céline, CHR Liège
Docteur LEFEVRE Nicolas, HUDERF Bruxelles
Docteur PIERART Frédéric, CHC MontLégia Liège
Docteur VUCKOVIC Aline, HUDERF Bruxelles

Liste des modérateurs

Docteur CHAOUAT Philippe, Chirec Bruxelles
Docteur COUSIN Jerry, GHdC Charleroi
Docteur DE SAINT MOULIN Thierry, Lasne
Docteur GUEULETTE Emmanuelle, CHU UCL Namur
Docteur LEBRUN Frédéric, CHC MontLégia Liège
Docteur TSHIMANGA Prisca, CHC MontLégia Liège

PNEUMONIES

Epidémiologie et tests diagnostiques : où va-t-on ?

22.04.2023 – 86ème réunion du GBPF

Dr Julie Frère

CHU Liège – Citadelle Hôpital

Pneumonies…

- 1 des 5 causes majeures de décès chez <5 ans
    - complications liées à la prématurités,
    - asphyxie/trauma à la naissance,
    - **pneumonies,**
    - diarrhée,
    - malaria

- Pneumonie = 14% de tous les décès chez les <5 ans → 740180 en 2019

- Prévention : vaccination, alimentation adéquate, prise en charge des facteurs environnementaux

95% des Pneumonies dans pays à moindre ressources

2/3 des enfants avec pneumonie bactérienne NE recevraient PAS antibiotiques dont ils ont besoin

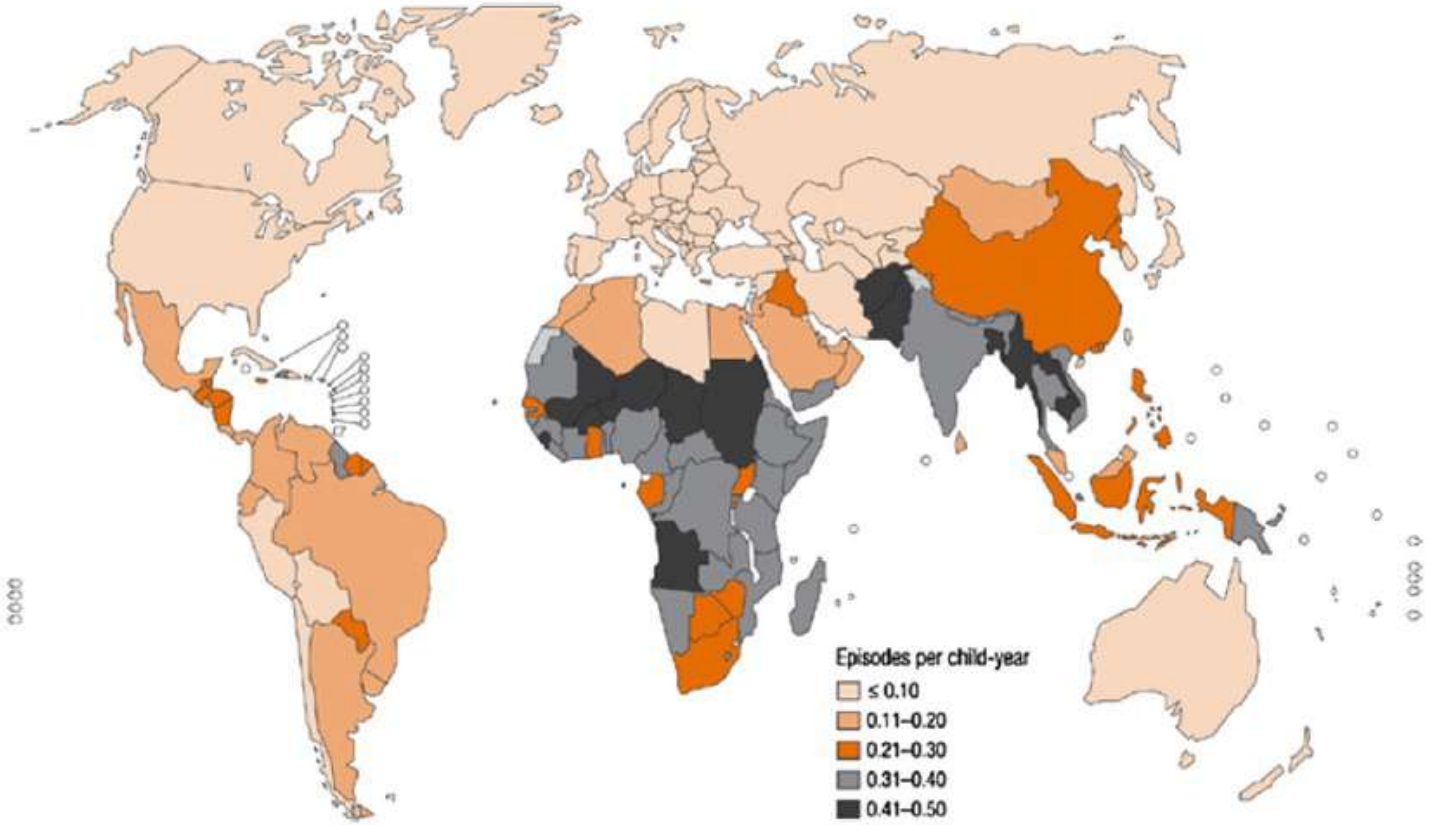
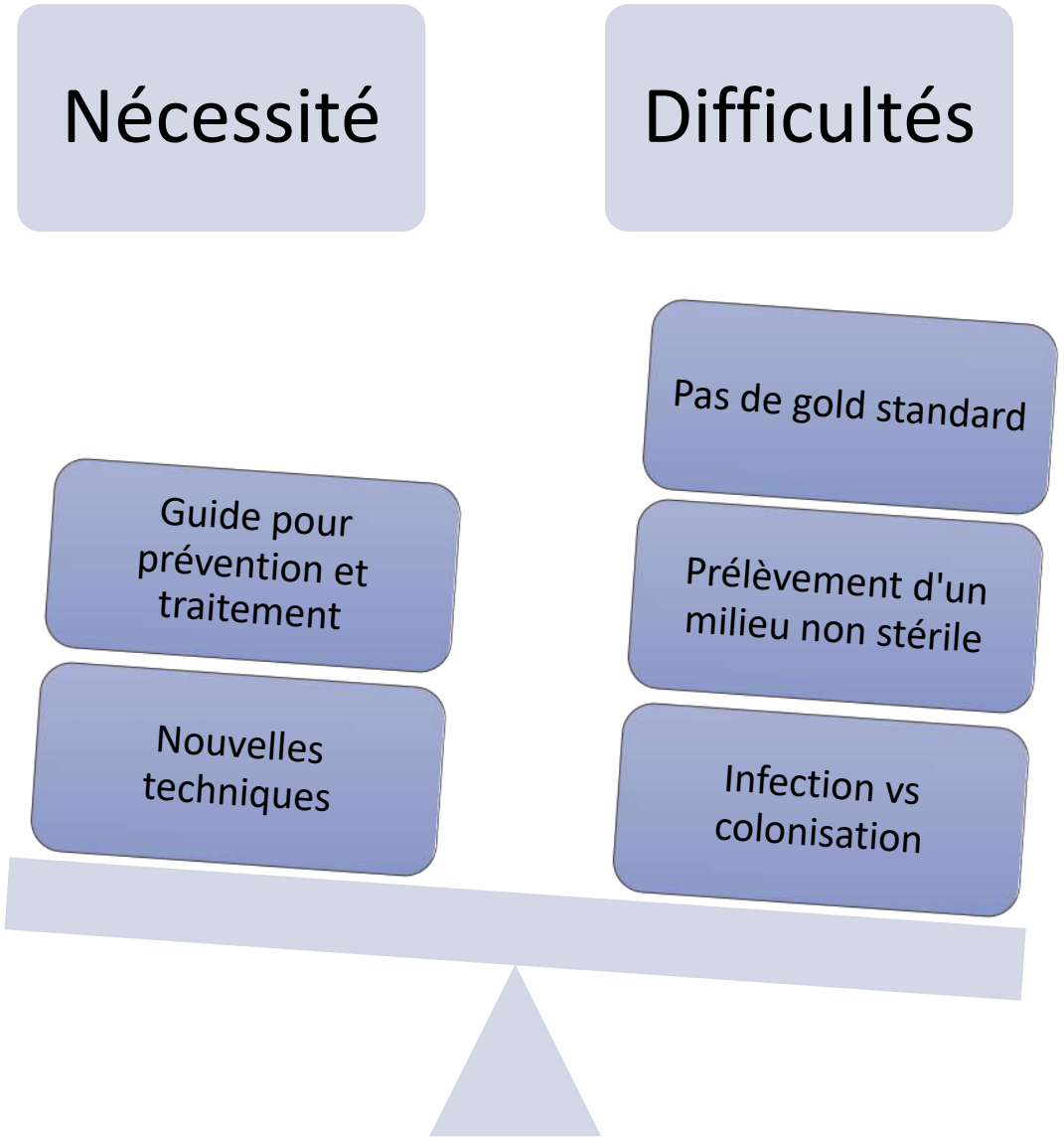


Figure 1 Incidence of childhood clinical pneumonia at the country level.
Reproduced with permission from Rudan, I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.*

Surveillance pneumonies et identification de l'étiologie



VRS vs VRI

Données de surveillance disponibles…

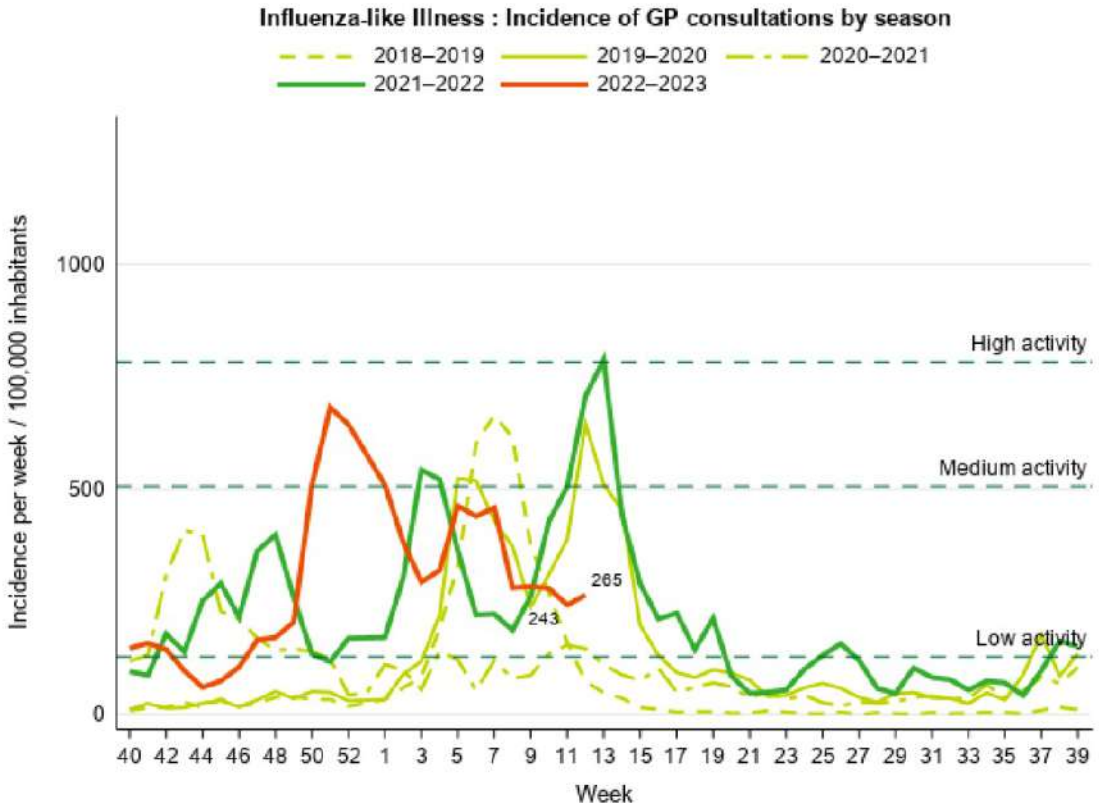
Surveillance de certains pathogènes

Majorités données sur cas **hospitalisés – compliqués**
Majorité des cas sont **ambulatoires**

Surveillance des infections aiguës des voies respiratoires

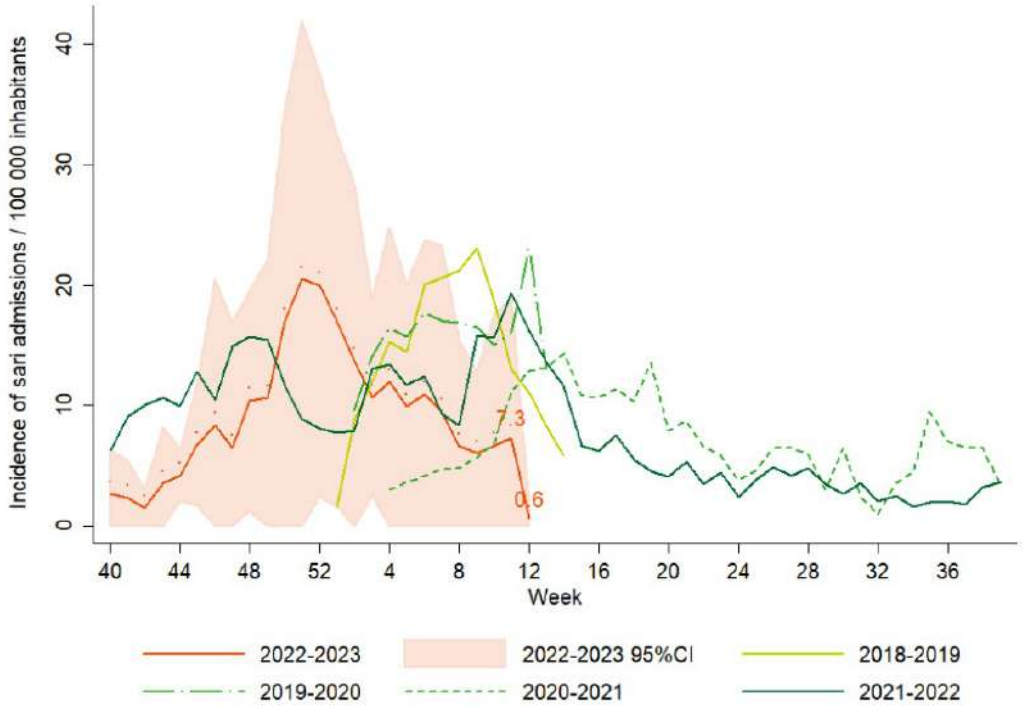
ILI : Influenza-like Illness

Basés sur symptômes d'allure grippale



SARI : Severe Acute Respiratory Infection

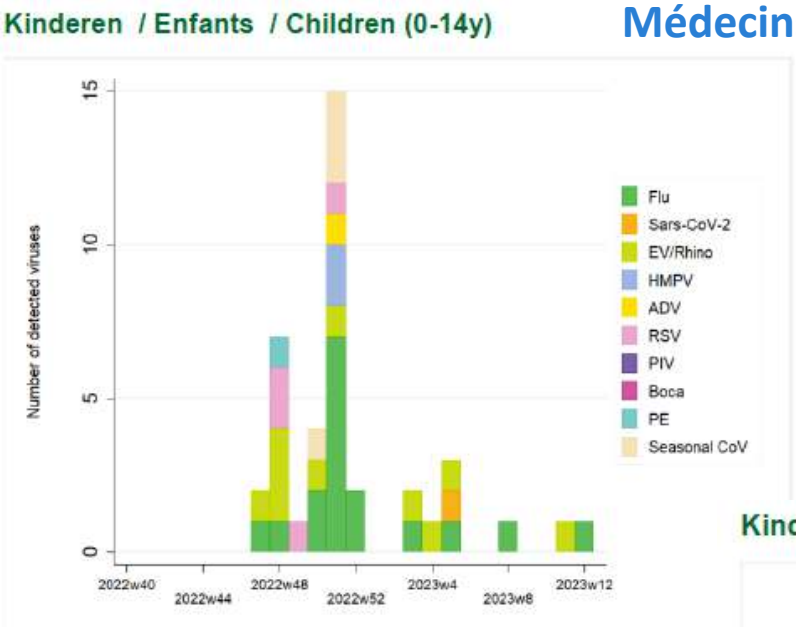
Hospitalisation pour des plaintes graves d'infection respiratoire aiguë



https://www.sciensano.be/en/health-topics/acute-respiratory-tract-infection/role

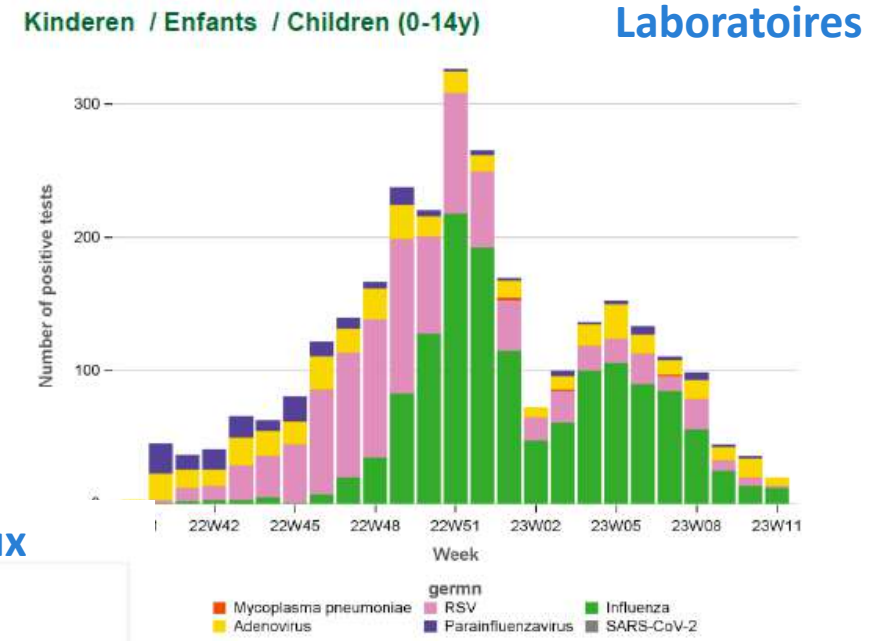
Virus : médecins, laboratoires, hôpitaux vigies

Médecins

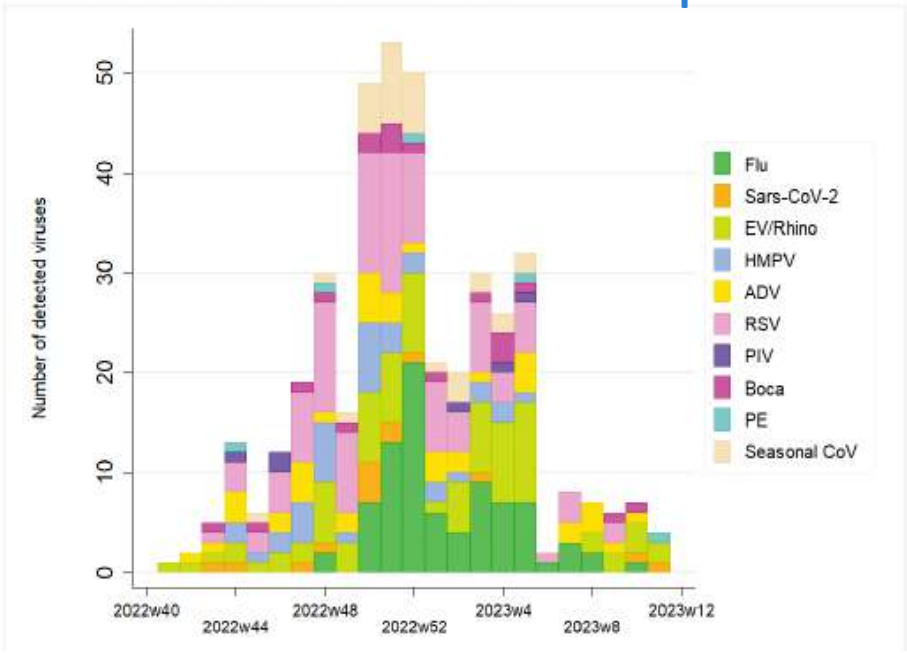


Influenza
RSV
Adénovirus
Covid-19
Rhino-entérovirus
Para-influenza

Laboratoires

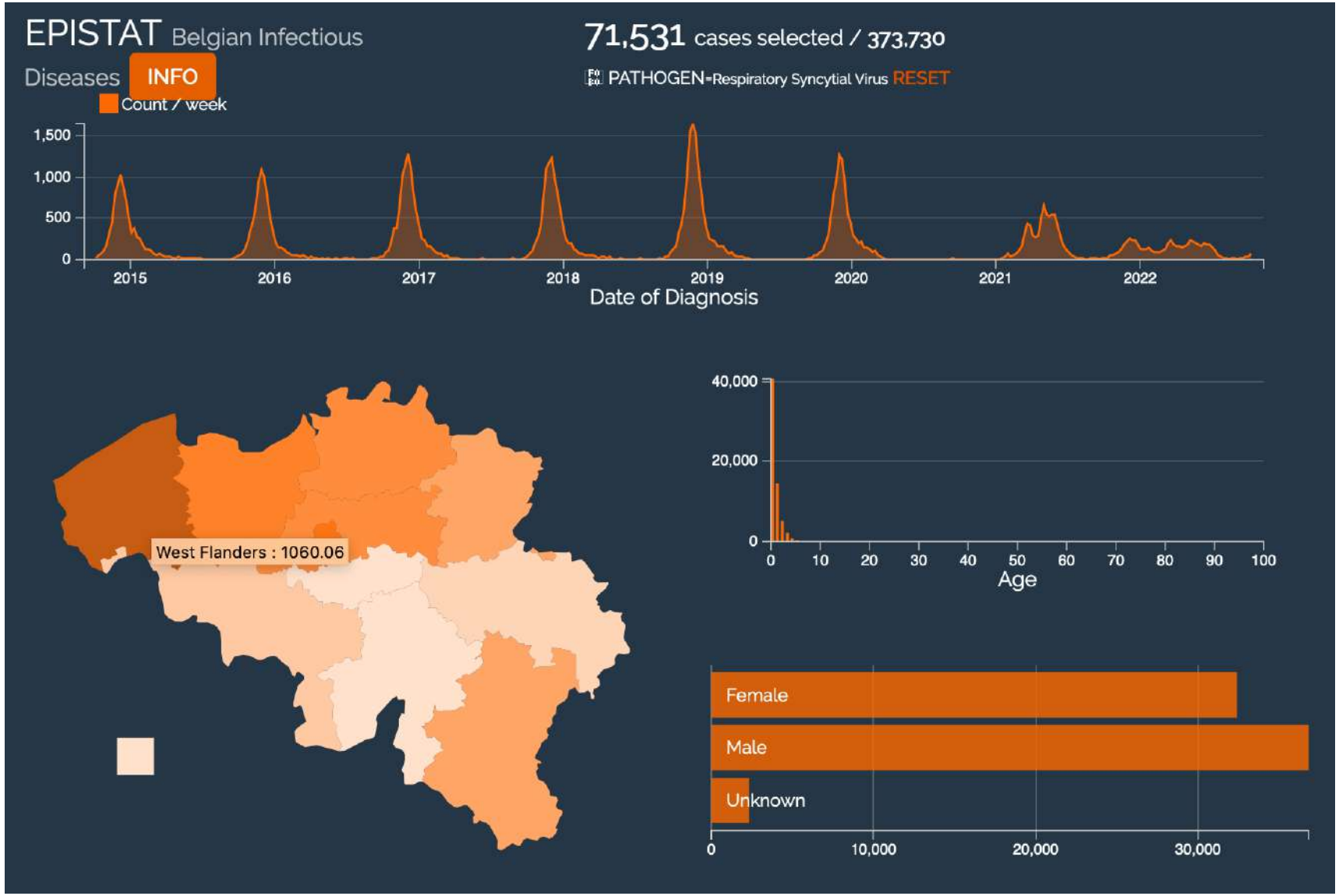


Hôpitaux



https://www.sciensano.be/sites/default/files/influenza_2023_12.pdf

RSV



https://epistat.sciensano.be/dashboard/

Spectrum of pathogens of in-patient children and youths with community acquired pneumonia: a 3 year survey of a community hospital in Vienna, Austria

Herbert Kurz · Hubert Göpfrich · Klaus Huber · Walter Krugluger · Friederike Asbott · Leila Wabnegger · Petra Apfalter · Christian Sebesta

3 saisons hivernales – 2005-2008

Un seul centre

279 cas <18 ans hospitalisés

Bilan microbiologique :

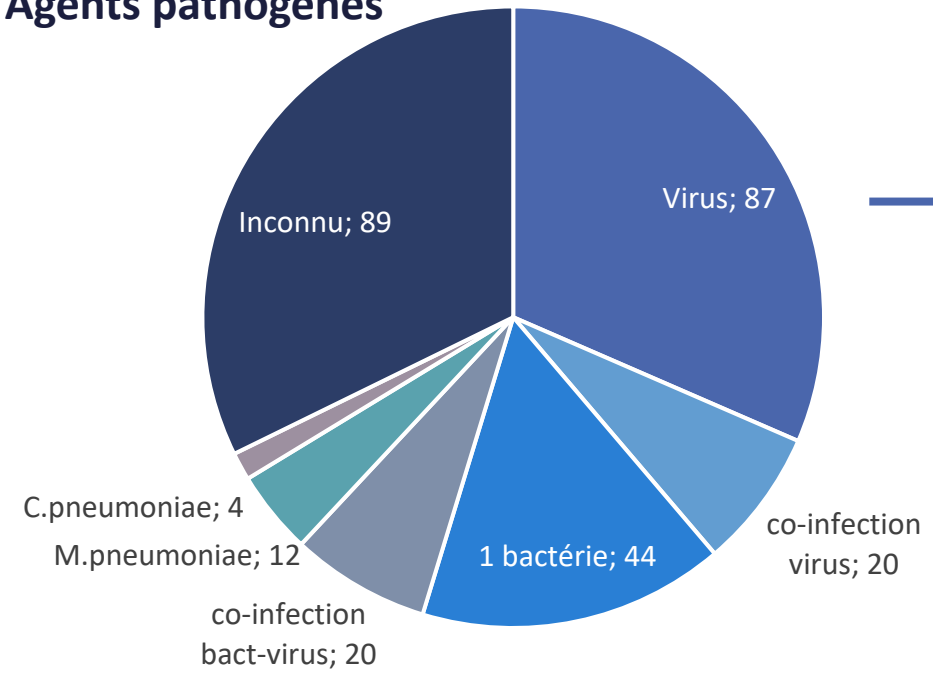
68% identification étiologie

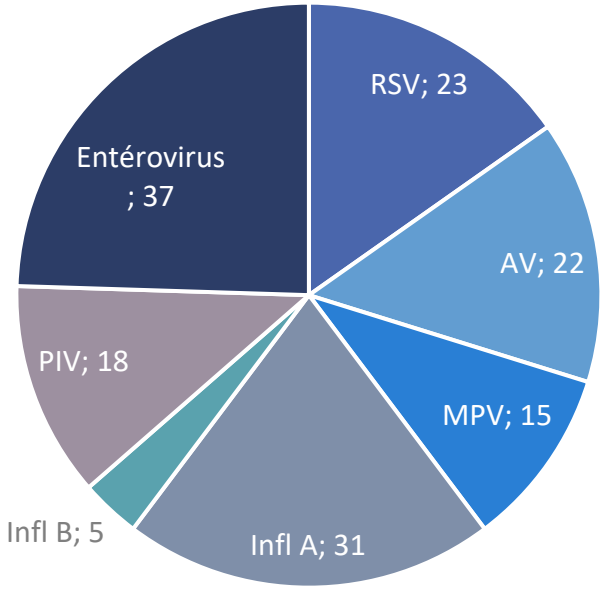
Origine virale = la plus fréquente

Origine virale = chez les plus jeunes

Co-infection relativement fréquente

Agents pathogènes

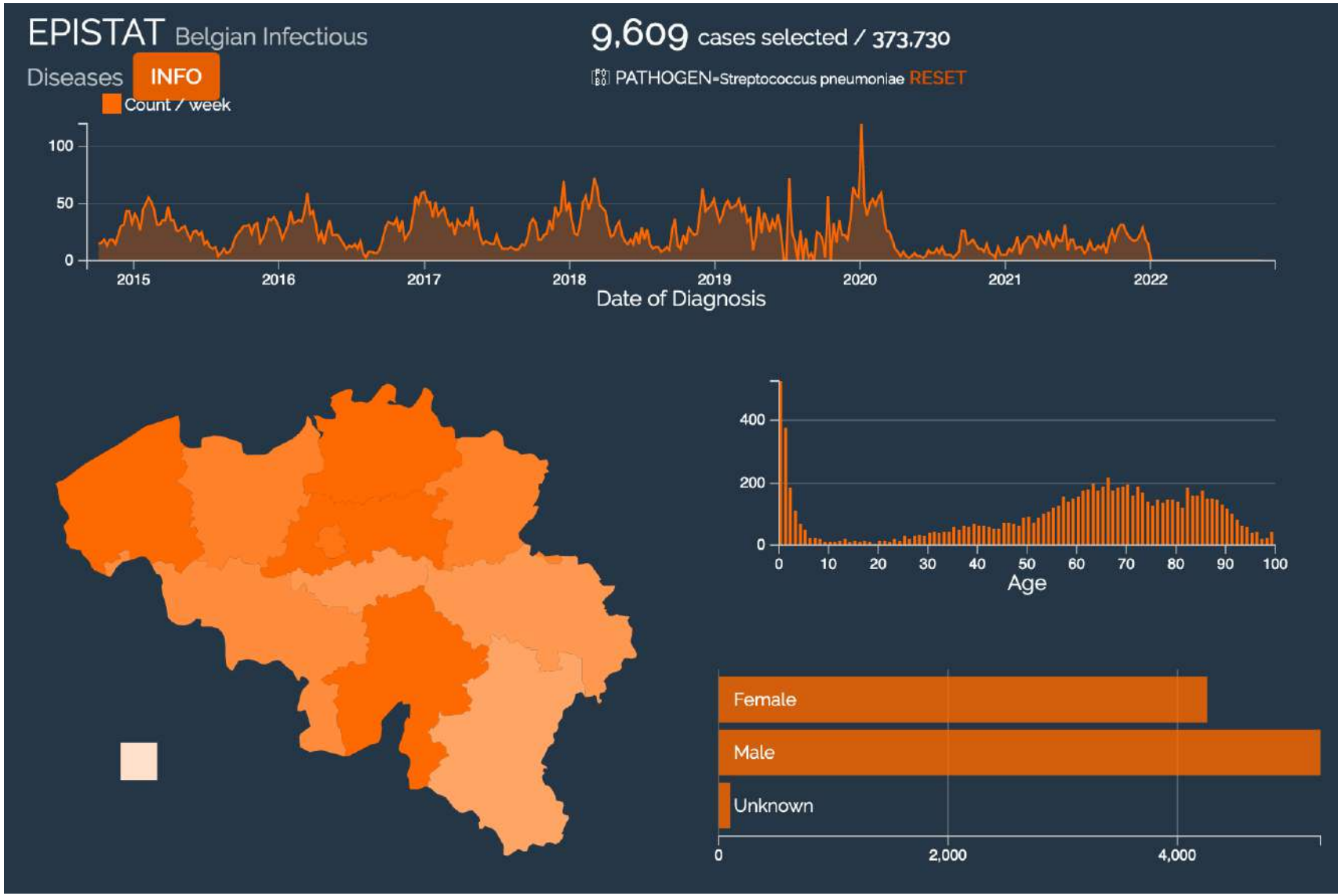




Virus retrouvés

Kurz et al., 2013

Streptococcus pneumoniae



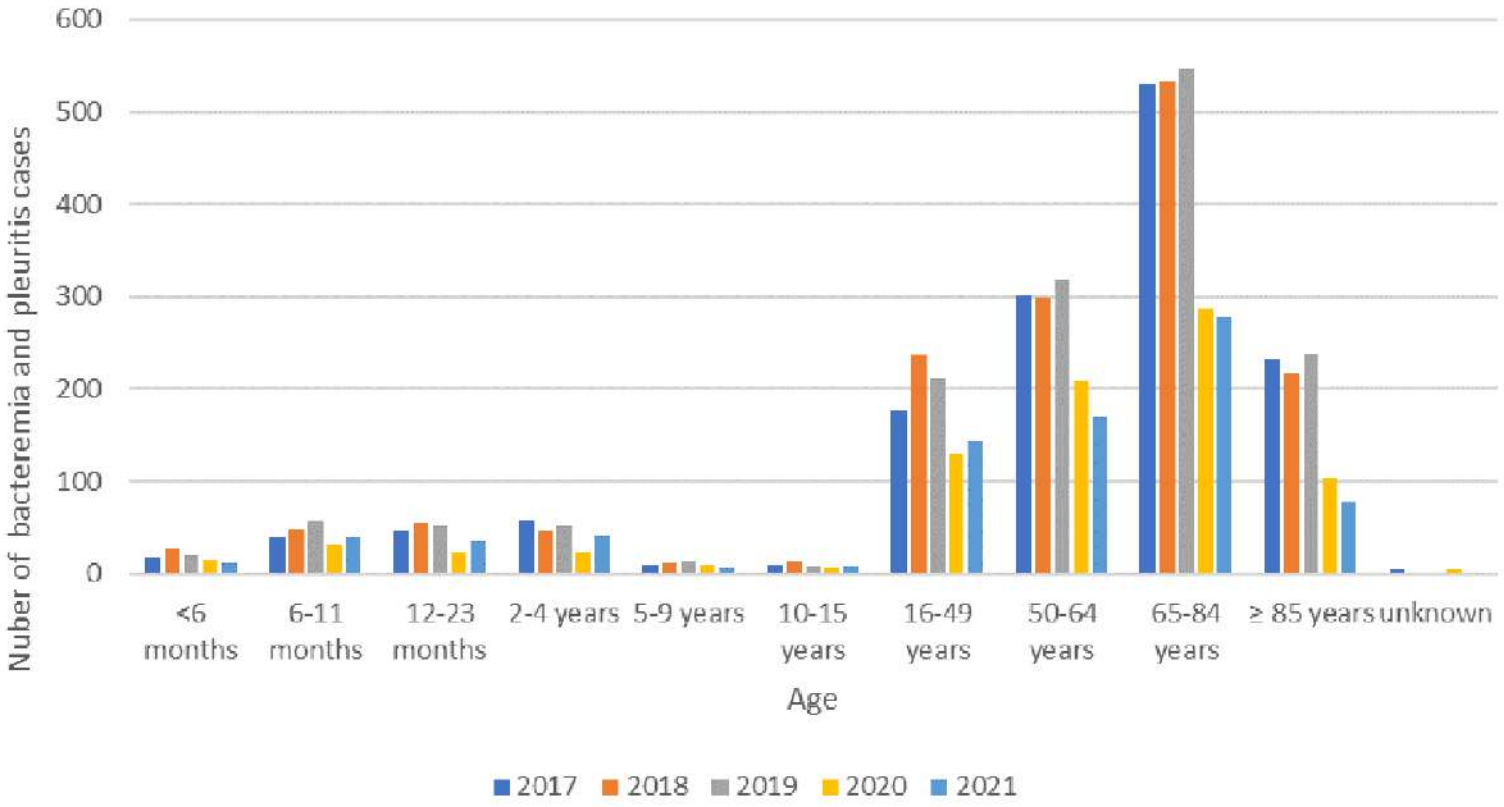
https://epistat.sciensano.be/dashboard/

Number of bacteremia/pleuritis cases based on origin of isolation of *S.pneumoniae* isolates sent to the NRC per age group.

Bacteremia/pleuritis: isolation of *S.pneumoniae* from blood culture and/or pleural fluid

UZ LEUVEN
National Reference Centre
Streptococcus pneumoniae

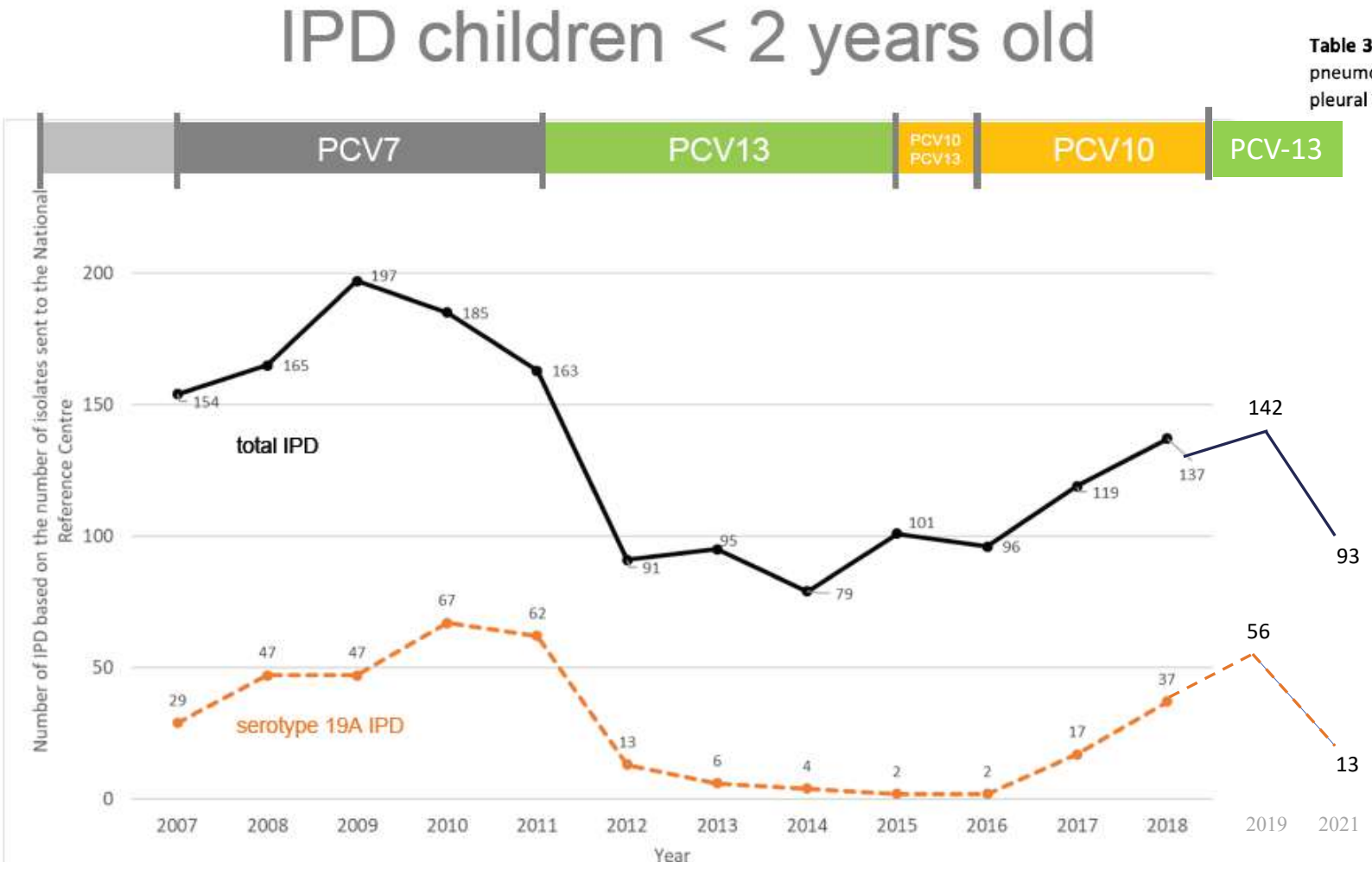
a



https://www.sciensano.be/sites/default/files/streptococcus_pneumoniae_2021_2021_nrc_rapport.pdf

IPD (bacteremia, pleuritis and meningitis) in <2years old in 2021 :

45,2 % of ST are non PCV20 ST - TOP 4 = 19A, 10A, 12F and 3



Adapted from S Desmet ESPID 2019

UZ LEUVEN
National Reference Centre
Streptococcus pneumoniae

Table 3: Serotypes causing IPD in children <2 years old in 2021 categorized based on there inclusion in pneumococcal conjugate vaccines (based on isolations of *S. pneumoniae* from blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid and joint fluid) *serotypes only detected in one strain (<2%)

serotype	number	%
PCV7	**4**	**4.3%**
4	1	1.1%
14	2	2.2%
19F	1	1.1%
PCV13 non-PCV10	**18**	**19.4%**
3	5	5.4%
19A	13	14.0%
PCV15 non-PCV13	**7**	**7.5%**
22F	3	3.2%
33F	4	4.3%
PCV20 non-PCV15	**22**	**23.7%**
8	2	2.2%
10A	7	7.5%
11A	3	3.2%
12F	6	6.5%
15B	4	4.3%
non-PCV20 serotypes	**42**	**45.2%**
15A	6	6.5%
23B	6	6.5%
35B	4	4.3%
21	3	3.2%
24F	3	3.2%
35F	3	3.2%
24	2	2.2%
10B	2	2.2%
15C	2	2.2%
24A	2	2.2%
other*	9	9.7%

Allemagne – PPE/PE – 2010-2017

- Tous les services pédiatriques
- 1447 individus de <18 ans – hospitalisation pour PPE/PE
- Recherche bactériologique : culture/PCR
- 33,7% : identification bactérie
  - S.pneumoniae
  - S.pyogenes
  - S.aureus

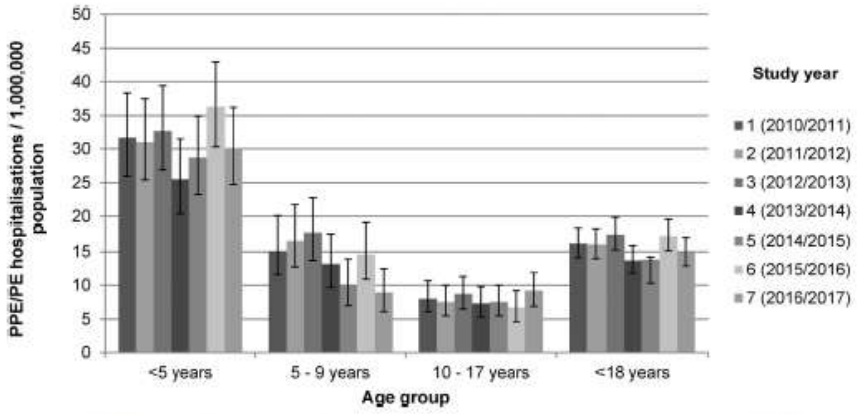


Fig. 1. Annual incidence estimates of hospitalizations related to parapneumonic pleural effusions/empyema (PPE/PE) ($n = 1447$) per 1,000,000 children aged <18 years in Germany by age group (10/2010 to 06/2017). Error bars represent the 95% confidence interval by age group and study year. Note that study year 1 covers a 9-month period in the figure; the final overall incidence estimate of 18.4 (95%CI 16.1–20.8) per million children was calculated after extrapolation to a full 12-month period.

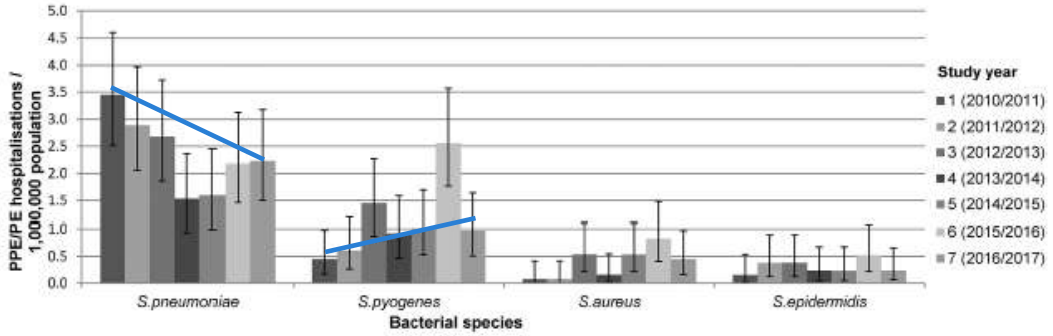


Fig. 2. Annual incidence estimates of hospitalizations related to parapneumonic pleural effusions/empyema (PPE/PE) by microorganism per 1,000,000 children aged <18 years in Germany (10/2010 to 06/2017). Error bars represent the 95% confidence interval by microorganism and study year. Note that study year 1 covers a 9-month period, whereas study years 2–7 cover 12 months each, and that estimates for *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* are limited by the low annual numbers of patients.

J.G.Liese et al., 2019

Pologne – PPE/PE – 2011-2013

- Monocentrique prospective
- 64 patients <16 ans

- PPE/PE et drainage chirurgical

- Hémoculture
- Culture et PCR (virus, bactérie, atypiques) sur liquide pleural

Table 1
Microorganisms detected by blood and pleural fluid culture and by pleural fluid PCR in children with parapneumonic effusion/pleural empyema; (–) not applicable.

Microorganisms	Blood culture n (%)	Pleural fluid	
		Culture n (%)	PCR n (%)
S. pneumoniae	3/64 (4.7)	10/64 (15.6)	26/64 (40.6)
S. pyogenes	1/64 (1.6)	1/64 (1.6)	3/64 (4.7)
S. aureus	0	0	0
H. influenzae	0	0	0
S. hominis	2/64 (3.1)	0	–
S. maltophila	1/64 (1.6)	0	–
M. pneumoniae	–	–	3/58 (5.2)
C. pneumoniae	–	–	5/58 (8.6)
RSV	–	–	1/58 (1.7)
hMPV	–	–	1/58 (1.7)
Adenovirus	–	–	8/58 (13.8)
Bocavirus	–	–	1/58 (1.7)
Rhinovirus	–	–	1/58 (1.7)
Parainfluenza 1	–	–	0
Parainfluenza 2	–	–	0
Parainfluenza 3	–	–	0
Parainfluenza 4	–	–	0
Coronavirus	–	–	0

K.Krenke et al., 2016

France – PPE/PE 2009-2017

- Étude prospective multicentriques
- 560 cas de pneumonies compliquées
- Identification bactérie dans 39,3%
- Diminution incidence pneumocoque

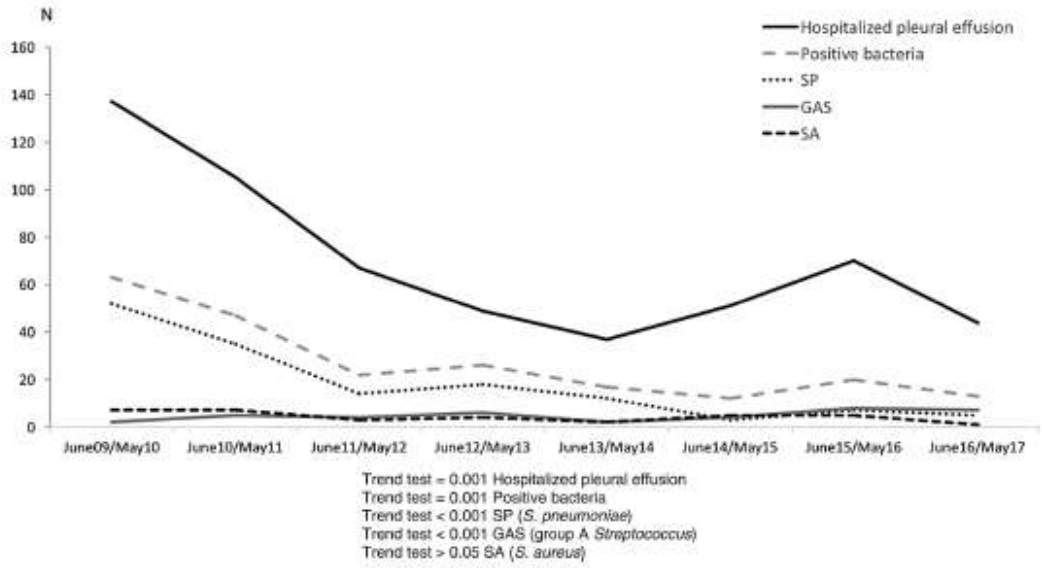
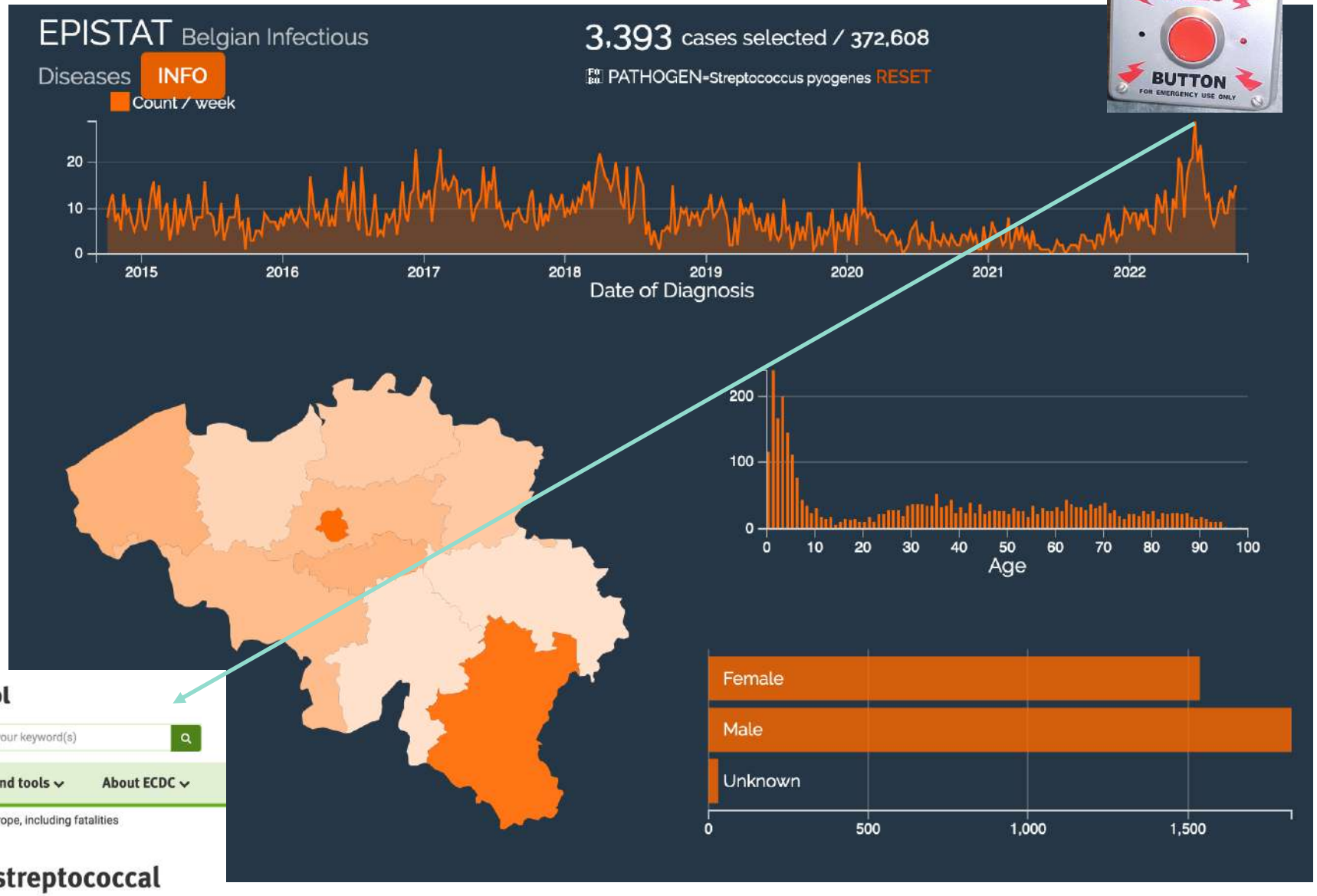


Table 1. Bacterial Causes Identified in Children Hospitalized for Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema According to PCV13 Period

			After PCV13			
Bacterial Cause	Total (n = 220)	Before PCV13 (June 2009–May 2011) (n = 110)	First Period (June 2011–May 2013) (n = 48)	Second Period (June 2013–May 2015) (n = 29)	Third Period (June 2015–May 2017) (n = 33)	*P*
Streptococcus pneumoniae (n [%])	146 (66.4)	87 (79.1)	32 (66.7)	15 (51.7)	12 (36.4)	<.001
Positive pleural culture	33	25	4	2	2	
Positive blood culture	31	15	11	1	4	
Positive BinaxNOW/ag	72	40[a]	16[b]	11	5	
Positive PCR	10	7	1	1	1	
GAS (n [%])	38 (17.3)	7 (6.4)	10 (20.8)	6 (20.7)	15 (45.5)	<.001
Positive pleural culture	20	2	6	5	7	
Positive blood culture	2	0	1	0	1	
Positive PCR	16	5	3	1	7	
Staphylococcus aureus (n [%])	34 (15.5)	14 (12.7)	7 (14.6)	7 (24.1)	6 (18.2)	.472
Positive pleural culture	27	10	7	5	5	
Positive blood culture	7	4		2	1	
Others (n [%])	5	3[c]	1[d]	1[e]	—	—

Streptocoque du groupe A



https://epistat.sciensano.be/dashboard/

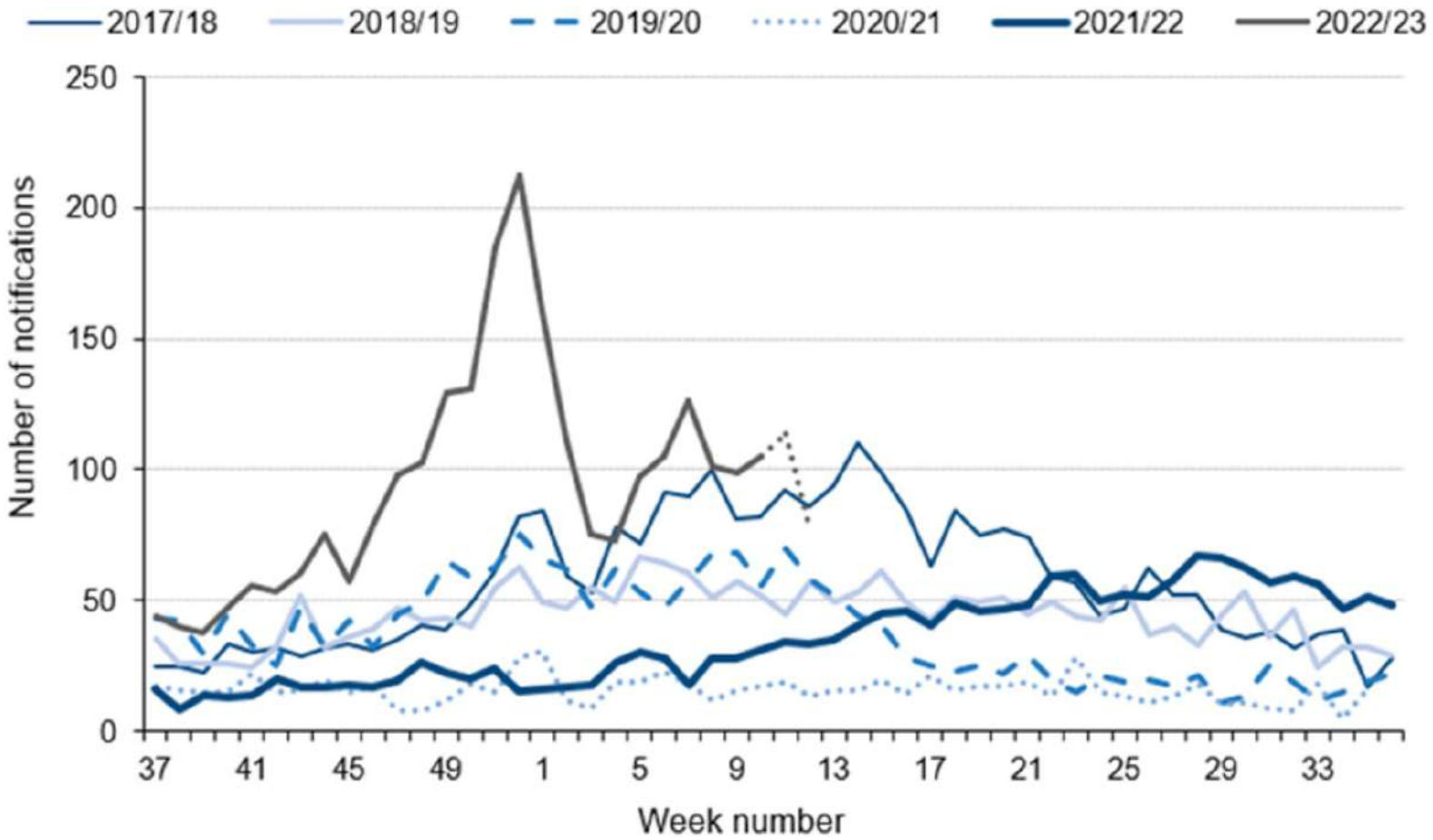
Research and analysis

Group A streptococcal infections: 12th update on seasonal activity in England

Updated 30 March 2023

GOV.UK

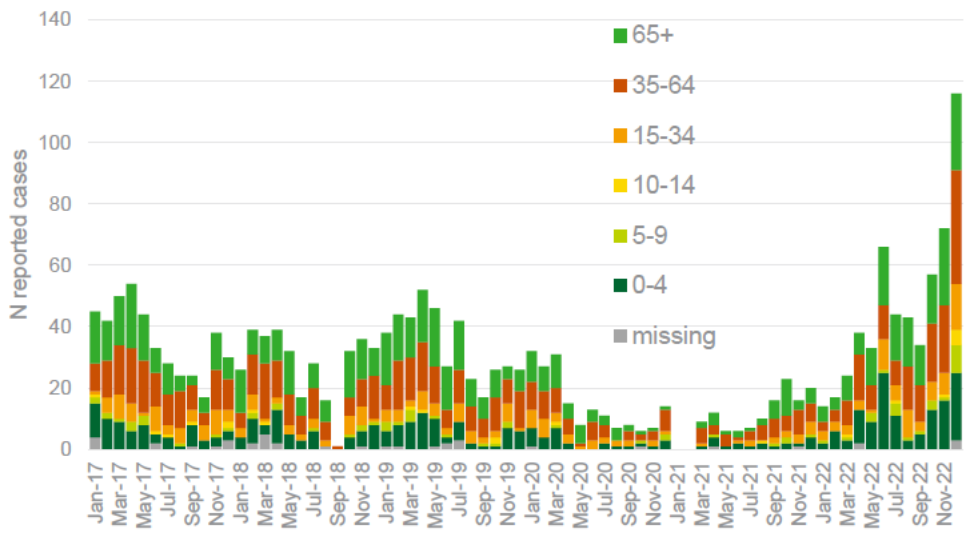
Infections invasives à SGA



INCREASING NUMBER OF INVASIVE INFECTIONS WITH GROUP A STREPTOCOCCI (iGAS)

RAG 17/01/23 - *validated on 19/01/2022 by the RMG, except the recommendation on a uniform case definition, which remains for regional health authorities to decide.*

Fig. 3: Monthly number of iGAS cases reported to the NRC, by age group, Belgium 2017-2022



Augmentation du nombre de cas iGAS

- ↑ 122% en 2022
- Principaux génotypes M_1 M_4 M_{12}

Augmentation également dans d'autres pays d'Europe

Invasive group A Streptococcus disease in Australian children: 2016 to 2018 – a descriptive cohort study

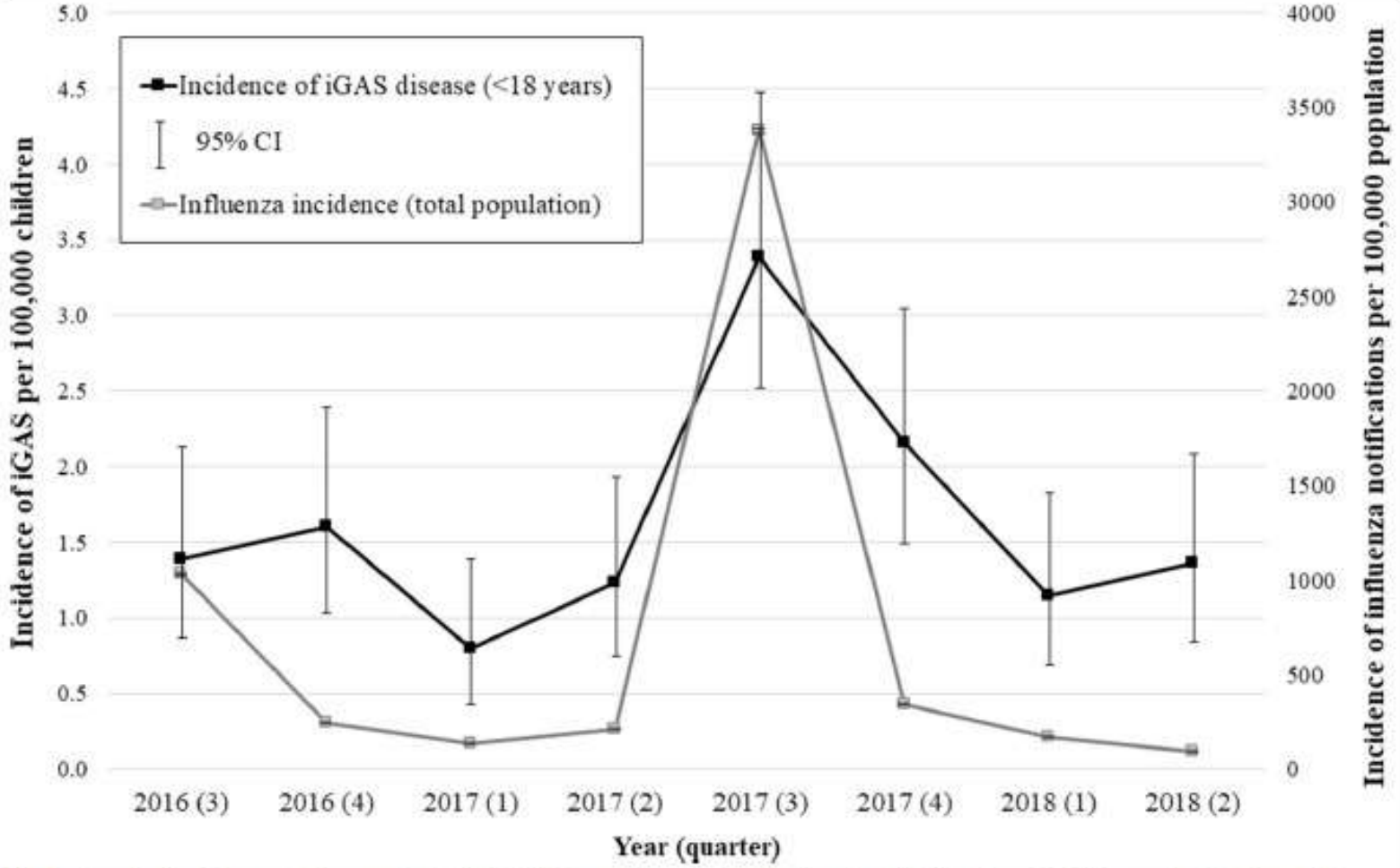


Fig. 1 Annualised minimum incidence of notified iGAS (<18 years) and influenza[1], Australia, July 2016–June 2018. [1] Annualised incidence of influenza notifications to the Australian Institute of Health and Welfare for the total population

… As indicated by previous research in Victoria, Australia, **the rate of paediatric iGAS disease among our cohort appeared to broadly correlate with national notifications for influenza**, … . Cases of influenza and iGAS co-infection have been frequently reported in the international literature.

Oliver et al. BMC Public Health 2019

frontiers in Microbiology

MINI REVIEW
published: 21 March 2016
doi: 10.3389/fmicb.2016.00342

The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections

*Andrea L. Herrera, Victor C. Huber and Michael S. Chaussee**

Division of Basic Biomedical Sciences, The Sanford School of Medicine of the University of South Dakota, Vermillion, SD, USA

Influenza virus–group A Streptococcus superinfection

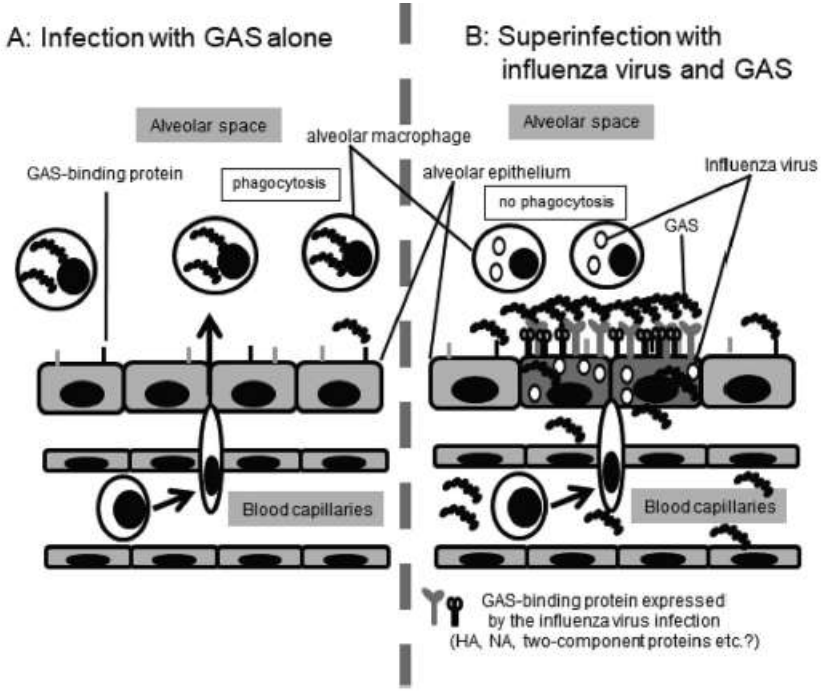


Fig. 2. Enhanced adhesion and invasion of GAS into influenza A virus-infected alveolar epithelial cells is associated with invasive GAS infection mediated by intranasal influenza A virus-GAS superinfection. (a) In intranasal infection with GAS alone, GAS binds to the alveolar epithelium surface proteins that are the ligands of GAS adhesion molecules. However, monocytes migrate into the infected site and differentiate

Modification viro-induite de l'immunité innée

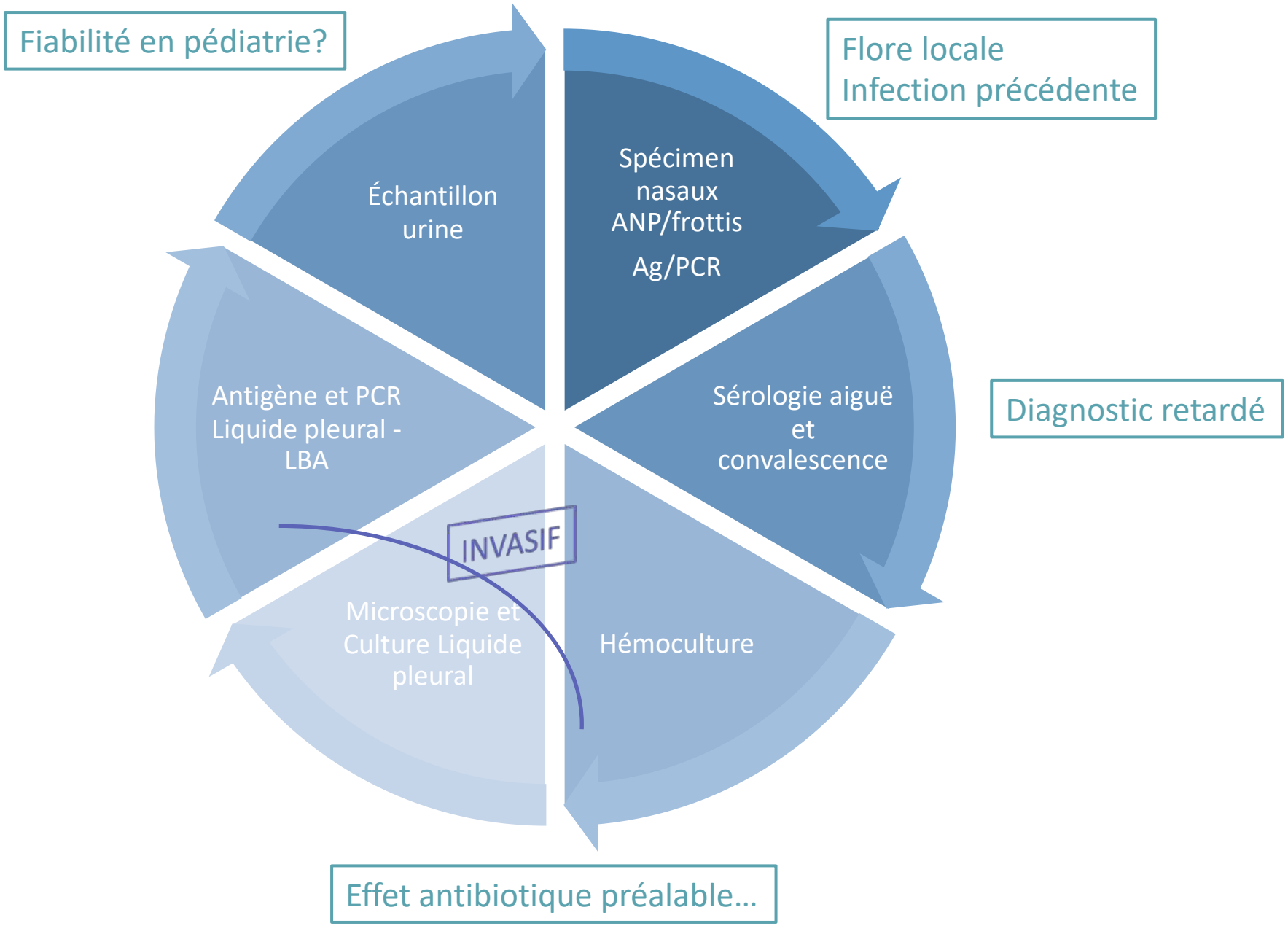
Modification de l'adhérence et de l'internalisation bactérienne après une infection virale

Okamoto & Nagase, Microbiol Immunol 2018

Tests disponibles…

Étiologie…

Moyens Tests disponibles



BMJ 2017;358:j2739

Rendement étiologique…

S.Pneumoniae
S.Pyogenes
H.Influenzae

Type et qualité prélèvement

Moment échantillonnage

Risque élevé de contamination par flore voies respiratoires supérieures

Utilisation préalable antibiotique

Transport, stockage, processing au laboratoire

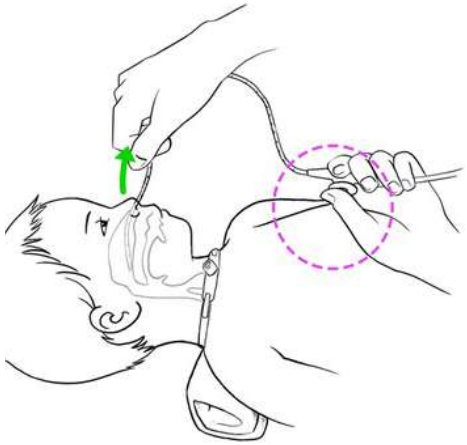
BMJ 2017;358:j2739

Prélèvement naso-pharyngé

Détection antigénique

PCR virale – PCR bactérie atypique – PCR multiplex

PAS de culture bactérienne



Rendement comparable A-**NASO**-P & flocked swab

Prélèvement **ORO**-pharyngé : **moins sensible**

Combinaison ORO-NASO : ↑ 15% sensibilité (selon pathogène - études)

BMJ 2017;358:j2739
CID 2012;54(S2):S146–52

Association entre Détection naso-pharyngée et étiologie infection voies respiratoires inférieures…

RSV - Influenza - B.pertussis : OUI

***H.Influenzae - S.Pneumoniae - SGA* : portage pharyngé…**

M.pneumoniae - 3 études cas-contrôles – même taux de détection

BMJ 2017;358:j2739
CID 2012;54(S2):S146–52

Détection antigénique → Virus

- Test rapide pour RSV
  - Sensibilité très variable 71-95%
  - Spécificité 80-100%

- Test rapide pour influenza
  - Sensibilité très variable 10-95%
  - Spécificité 90-100%

Parler avec Biologiste pour connaître test utilisé et fiabilité

BMJ 2017;358:j2739
CID 2012;54(S2):S146–52

PCR – RT-PCR → Virus – bactéries atypiques

Méthode très attractive
- Sensibilité très élevée de la PCR
- Spécificité selon pathogène
- Panel multiplex

Mais… coûteux
- **Prélèvement en milieu stérile ou non**
- **Infection antérieure récente - résidu**

Non dépendant viabilité du pathogène
- Infection active?
- Infection ancienne?
- Colonisation?

Prudence dans interprétation

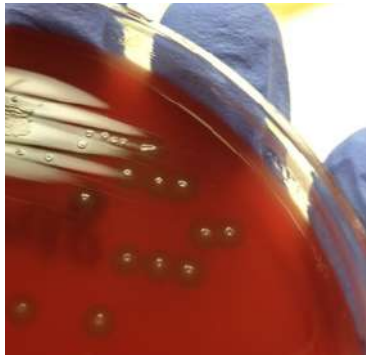
Signification clinique?

Délai raisonnable pour résultat

Moins d'impact d'ATB préalable

BMJ 2017;358:j2739
CID 2012;54(S2):S146–52

Hémoculture



Rendement globalement faible

- Souvent évalué dans cas « plus sévère » - 1,5 à 7% de positivité
- USA : NN to investigate 118 enfants hospitalisés pour pneumonie → changement attitude

Cibler cas :

- < 6mois et fièvre
- Admission USI
- PPE/PE – pneumonie sévère
- Cathéter central en place
- Immunosuppression
- Pathologie chronique sous-jacente

BMJ 2017;358:j2739

Sérologies…

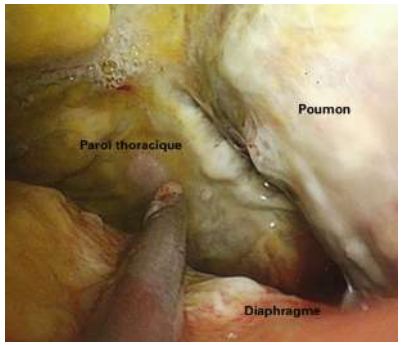
Idéalement sérum « aigü et convalescent »
Peu d'utilité - Diagnostic retardé
Épisode trainant?

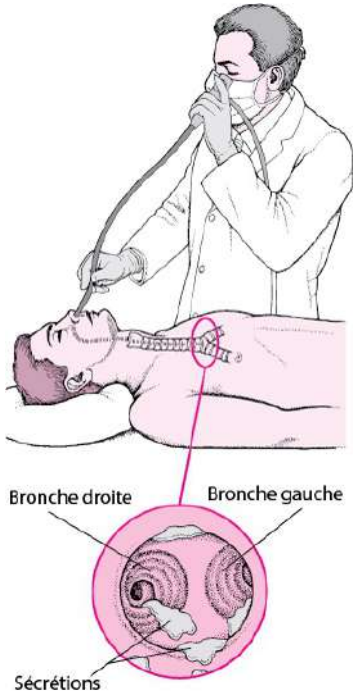
Antigènes urinaires pour infection invasive à pneumocoques

Sensibilité proche 100% - spécificité faible 60-80%
Très haut risque de positivité en cas de portage
Utilité chez adulte
Sensibilité 70-80% et Spécificité >90%

BMJ 2017;358:j2739

Analyse du liquide pleural
Lavage broncho-alvéolaire





Culture

- Pas/peu de contamination – site normalement stérile
- Impact d'ATB préalable

PCR virale – bactérienne

- Très bonne sensibilité et spécificité
- Peu importe ATB antérieur

BMJ 2017;358:j2739

Effect of Prehospital Antibiotic Therapy on Clinical Outcome and Pathogen Detection in Children With Parapneumonic Pleural Effusion/Pleural Empyema

Johannes Forster, MD, Giuseppina Piazza,† David Goettler, MSc,† Daniel Kemmling, MD,† Christoph Schoen, MD, PhD,* Markus Rose, MD, PhD, MPH,‡ Andrea Streng, PhD,† and Johannes G. Liese, MD, MSc†*

Allemagne

Étude prospective entre 2010-2018

1724 enfants avec PPE/PE – 556 avec ATB préalables

Culture affectée par ATB

Durée de la maladie identique

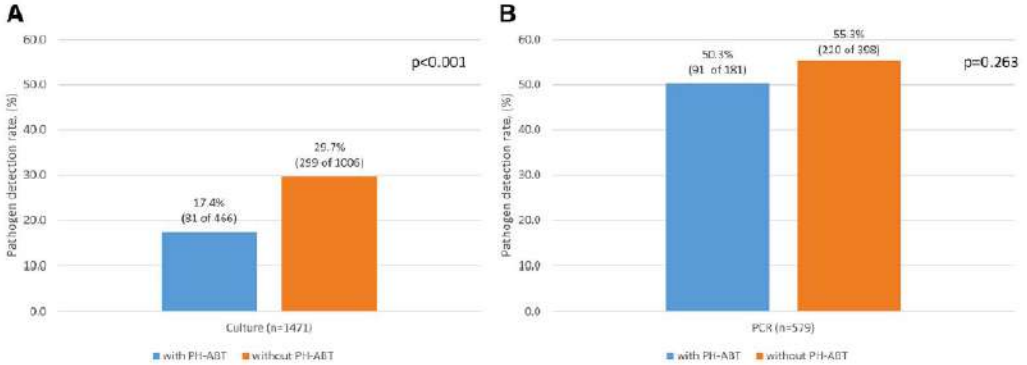


FIGURE 1. Comparison of pathogen detection rates in children < 18 years with PPE/PE with vs. without PH-ABT. Pathogen detection methods were blood and/or pleural fluid culture vs. pleural fluid PCR. *P* values derived from χ^2 test. A: Pathogen detection by culture in 1471 (85% of 1719) children. B: Pathogen detection by PCR in 579 (34% of 1719) children. full color online

CONCLUSION

- Absence d’outil parfait de surveillance actuellement
- Surveillance de différents agents pathogènes mais pas d’entité clinique
- Reste une cause significative de morbi-mortalité
- Prévention par vaccination…
- Apparition des tests PCR : rôle important des virus respiratoires

→ Tout enfant avec pneumonie va-t-il bénéficier d’une antibiothérapie?

- *Streptococcus pneumoniae* : cause bactérienne la plus fréquente
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) : deuxième cause bactérienne la plus fréquente à travers le monde

- En Europe/en Amérique du Nord, augmentation de l'incidence des infections à SGA

- Origine virale est de plus en plus reconnue – RSV et influenza
- Respiratory syncytial virus : cause virale la plus fréquente

- *Pneumocystis jiroveci :* une des causes les plus fréquentes chez enfants infectés par VIH
  - responsable au moins ¼ des cas chez nourrissons

Tests de laboratoire : indications et limites

Pneumonie acquise en communauté en ambulatoire

Tests	Indication	Limitation
Prélèvement naso-pharyngé pour détection de certains virus	En période épidémique (grippe – RSV) pour diminuer prescription ATB	Couteux si PCR!! Interprétation…
Hémoculture	PAS d'indication en ambulatoire	Ne Modifie Pas traitement

Bronchiolite/bronchite clinique et image radiologique de foyer de bronchopneumonie
Période épidémique RSV ou Influenza (ou COVID)
Avec test positif

N'A TRÈS PROBABLEMENT PAS BESOIN D'ANTIBIOTIQUE

BMJ 2017;358:j2739

Tests de laboratoire : indications et limites

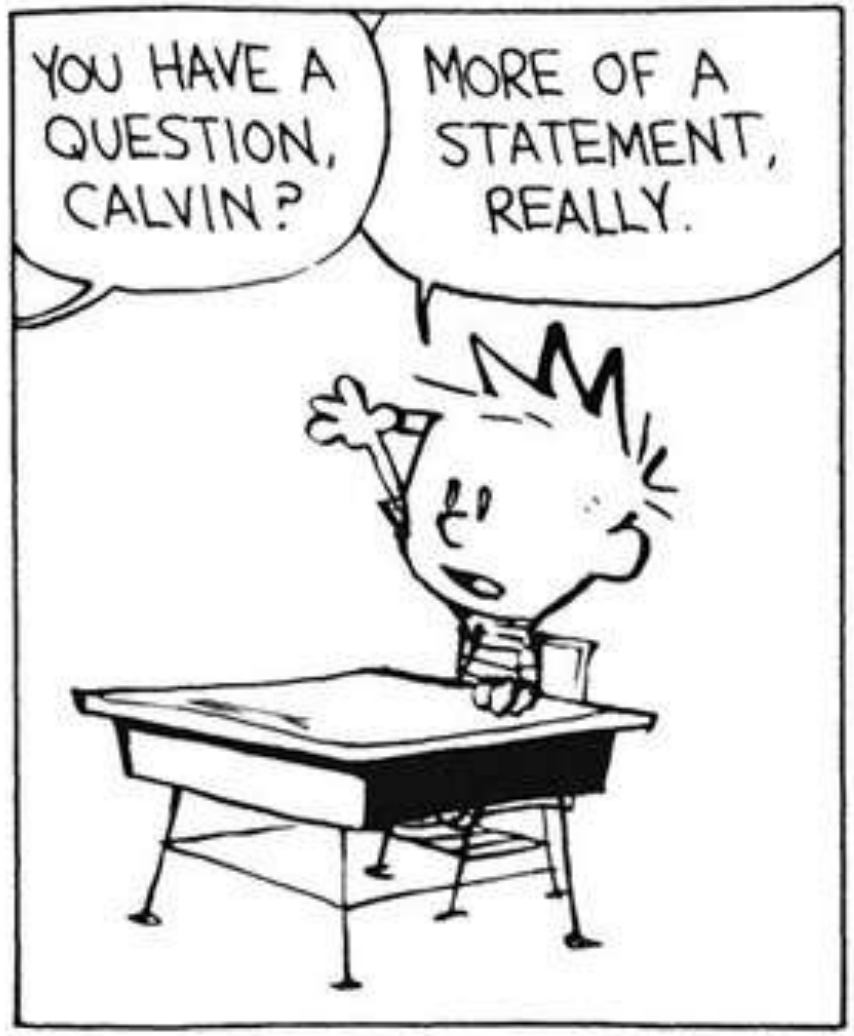
Pneumonie acquise en communauté modérée à sévère - hospitalisée

Tests	Indication - Avantages	Limitation
Prélèvement naso-pharyngé PCR orientées ou multiplex	Facile d'obtention Idéal pour virus	Interprétation – colonisation? Coûteux
Expectoration induite ou non	Tuberculose – Coqueluche – *P.jirovecii*	Expertise requise – contamination ?
Hémoculture	Facile d'obtention Très bonne spécificité si pathogène	Contamination possible Rendement ? – mauvaise sensibilité
Sérologie (aigu et convalescent)	Enfant avec atteinte sévère	Diagnostic tardif
Liquide pleural cultures PCR Ag	Si épanchement pleural Spécificité élevée Moins de contamination	Invasif - Expertise Antibiothérapie préalable (cultures) Meilleure sensibilité PCR
Lavage broncho-alvéolaire	Atteinte sévère Enfant ne répondant pas au traitement Immunosuppression	Invasif Expertise requise
Antigènes urinaires	Facile d'obtention	Mauvaise spécificité en pédiarie

BMJ 2017;358:j2739

MERCI !

Questions ?
Commentaires ?



Prise en charge de la pneumonie communautaire

GBPF Congrès de printemps

22 Avril 2023

Dr Frédéric PIERART

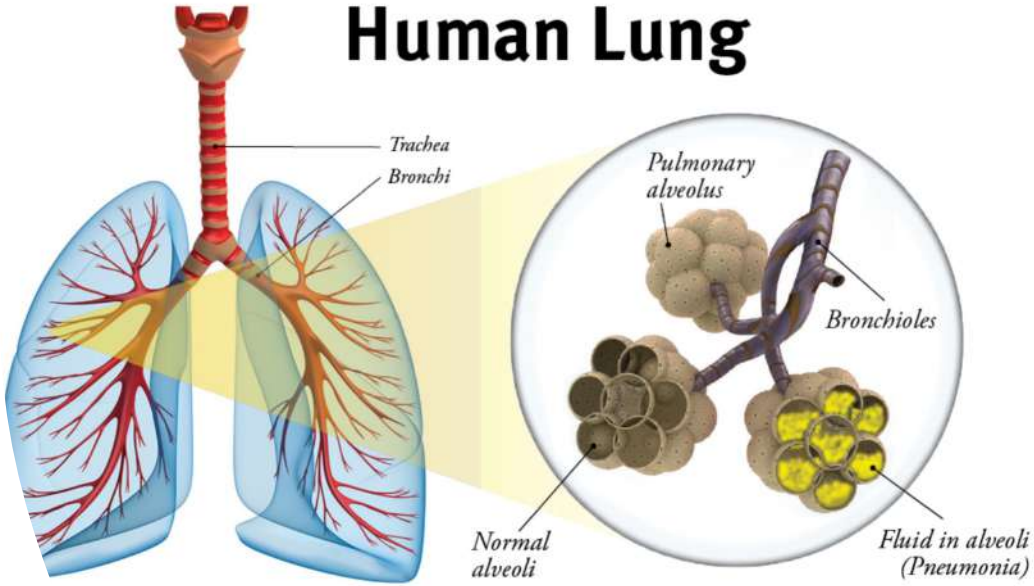
CHC Liège

CHC GROUPE SANTÉ

Définition

Infection aiguë du parenchyme pulmonaire, acquise dans la communauté.

Notion de comblement alvéolaire liquidien / purulent.



Non abordés

- Pneumonie néonatale (< 28 jours)
- Pneumonie d’aspiration
- Pneumonie de l’immunodéprimé
- Pneumonie nosocomiale
- Pneumonie chimique
- Pays à ressources limitées

Types

- Pneumonie virale
- Pneumonie bactérienne
- Pneumonie atypique

Virus

Rhinovirus

Human Metapneumovirus

Influenza B

Parainfluenza

Adénovirus

Enterovirus D68

RSV

Influenza A

Coronavirus

Human Bocavirus

Human parechovirus

…

Bactéries

- Pneumocoque
- Streptocoque groupe A
- Staphylocoque doré
- (Hemophilus influenzae type B)
- (Branhamella Catarrhalis)

Germes atypiques

- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae
- Bordetella pertussis
- Chlamydia trachomatis
- Ureaplasma urealytica

Nourrisson (< 1 an)	Enfant < 5 ans	Enfant > 5 ans
Virus 80% **3-4 ers mois:** **Chlamydia trachomatis** **Mycoplasma hominis** **Ureaplasma urealyticum** **Treponema pallidum** **(Bordetella pertussis)** **(CMV)**	**Virus 50%** **Pneumocoque** **Staphylocoque doré** **Streptocoque hémol A** **(Atypiques)**	**Pneumocoque** **Mycoplasma pneumoniae** **Chamydia pneumoniae** **! Sars Cov 2 chez obèse**

Cas particuliers

- Pneumonie afébrile du nourrisson (de 2 semaines à 4 mois):

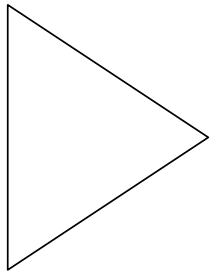
  - **Chlamydia trachomatis**
  - CMV
  - Mycoplasma hominis
  - Ureaplasma urealyticum

- Syndrome thoracique aigu (drépanocytose):

  Mycoplasma pneumoniae et Chlamydia pneumoniae plus fréquemment associés.

Diagnostic

Situation associant fièvre, symptômes respiratoires (toux, polypnée), et évidence d'atteinte parenchymateuse selon l'examen clinique et/ou la présence d'infiltrats sur la RX thorax



Distinction à faire avec les « wheezing syndromes »

Symptômes / Signes

- Fièvre
- Toux
- **Polypnée**
- Travail respiratoire majoré, hypoxie
- Douleur thoracique
- Douleur abdominale
- Inappétence
- Parfois tableau peu respiratoire chez les nourrissons

Rien de pathognomonique de la pneumonie !

Examen clinique

- Identifier le tableau
- Suggérer l'agent responsable
- Evaluer la sévérité

Examen respiratoire

- Signes de détresse respiratoire
- Matité à la percussion
- Atténuation du BRN
- Crépitants
- Souffle tubaire
- Focalisation
- Sibilances → viral ou atypique

Suggérer l'agent responsable

- Parfois aisé, souvent difficile
- Beaucoup d'overlap
- Jusqu'à 50 % d'infections mixtes

Bactéries typiques

- Début brutal
- Fièvre élevée
- AEG voire aspect septique
- Dyspnée modérée à sévère
- Toux
- Auscultation: anomalies focales
- Douleur thoracique
- Douleur abdominale

Bactéries atypiques

- Fièvre, malaise, myalgies, céphalées
- Mal de gorge
- Conjonctivite
- Rash
- Toux d'intensité progressive alors que le reste va mieux
- Wheezing
- Manifestations extra-respiratoires surtout pour *Mycoplasma pneumoniae*
- Pneumonie afébrile du tout petit

Virus

- Contexte épidémique, contage familial, …
- Début progressif, prodromes
- Aspect non toxique
- Anomalies auscultatoires non focalisées
- Crépitants + wheezing / sibilances
- Rash
- Diarrhée

Evaluer la sévérité

- Etat général, apparence clinique, état de conscience
- T° > 38.5°C
- FR > 70/’ chez nourrissons, > 50/’ chez enfants plus grands
- Degré de dyspnée
- Sat O_2 < 92%
- Tachycardie marquée
- Répercussions sur l’alimentation, l’hydratation

Examens complémentaires

- Imagerie
- Prise de sang
- ANP
- Urines

BTS guidelines

Diminuer le nombre de bilans biologiques

Diminuer le nombre de bilans radiologiques

Diminuer la prescription d’antibiotiques

BTS guidelines (enfant > 1an)

National Improvement Objectives:

1. Less than 5% of children with community acquired pneumonia should undergo blood investigations (e.g. white cell count or CRP) that are not indicated by either the BTS Community Acquired Pneumonia or NICE Sepsis Guidelines.
2. Less than 10% of children with community acquired pneumonia should have a CXR performed where there is no clinical evidence of severe or complicated pneumonia.
3. Less than 10% of children with community acquired pneumonia who are able to tolerate oral fluids should receive intravenous antibiotics where there is no evidence of septicaemia or complicated pneumonia.
4. Less than 5% of children with community acquired pneumonia should have hospital follow-up where there is no evidence of severe pneumonia, complications, round pneumonia or collapse.

Timeframe: to be achieved by the time of re-audit in 3 years

BTS 2016/2017 Pediatric Pneumonia Audit Report – 15 January 2018

Bilan sanguin

- Hémato + formule
- Ionogramme
- CRP
- Sérologies (?)

- Hémoculture

Imagerie

- RX Thorax
- Echographie
- (CT scan thorax)

RX thorax: indications

- (Hospitalisation)
- Suspicion de pneumonie compliquée
- Histoire de pneumonie récurrente
- Maladie sous-jacente (cardiopathie, …)
- Fièvre sans foyer avec hyperleucocytose et syndrome inflammatoire chez moins de 3 mois

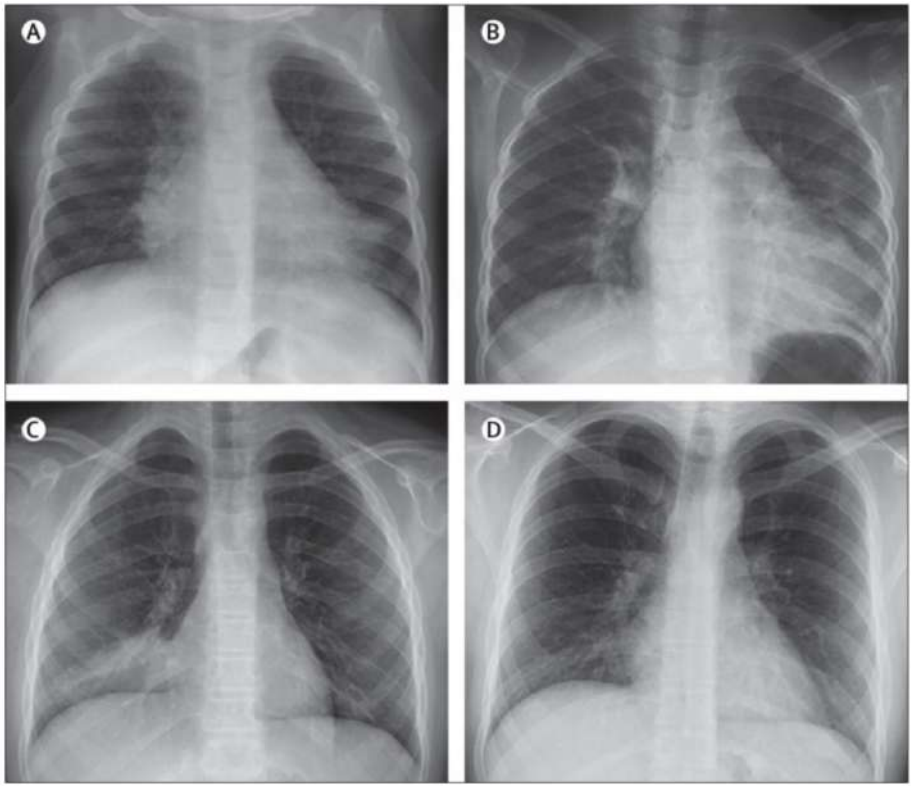
RX thorax

- Pas nécessaire si patient traité au domicile
- 1 incidence (F)
- Aider le radiologue avec des précisions cliniques

Pneumonie virale: patterns

- Pneumonie interstitielle
- Bronchopneumopathie bilatérale

RX Thorax: pneumonie virale



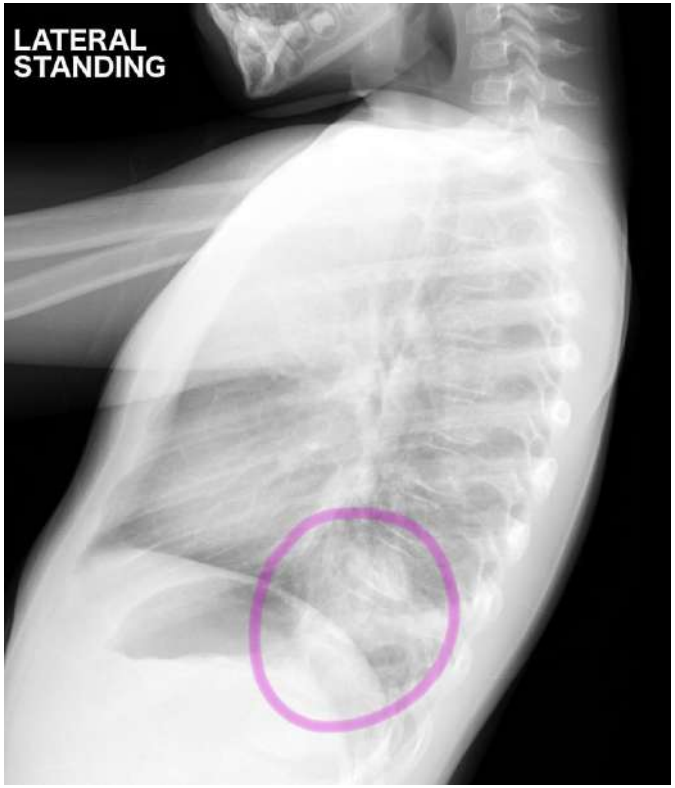
Pneumonie bactérienne: patterns

- Pneumonie lobaire
- Bronchopneumonie
- Pneumonie nécrotique
- (Granulomes caséeux)

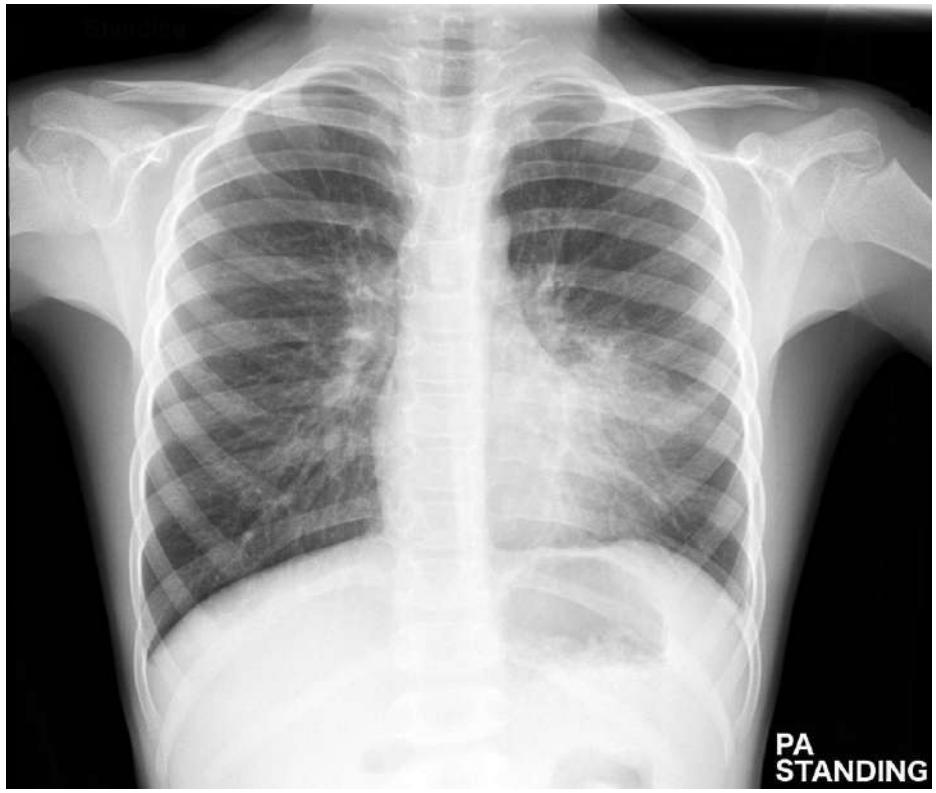
RX Thorax: pneumonie bactérienne

RX Thorax: pneumonie bactérienne

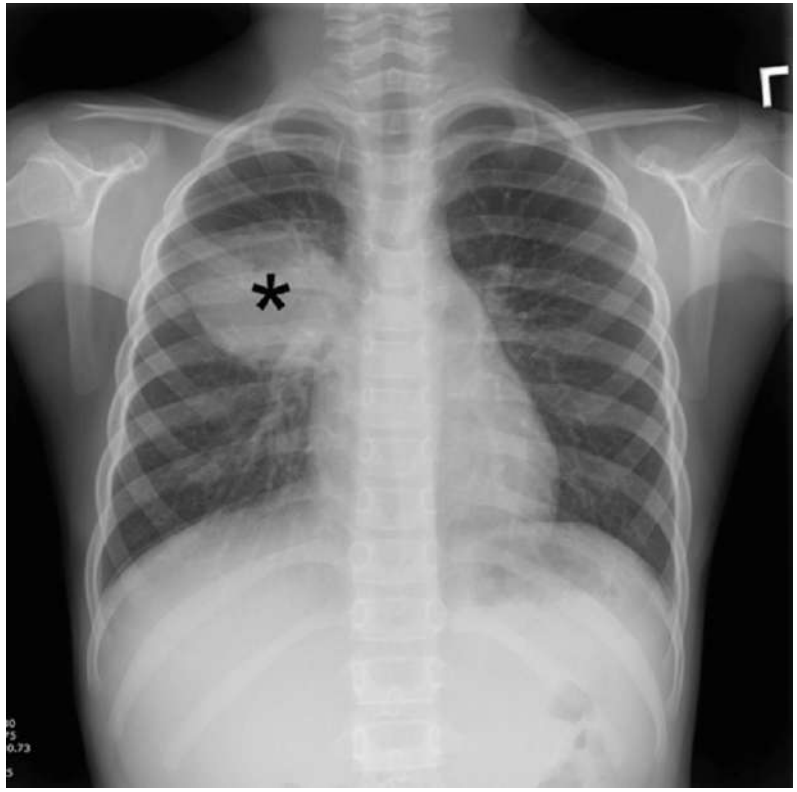
RX Thorax: pneumonie bactérienne



RX Thorax: pneumonie à germe atypique



RX Thorax: pneumonie ronde



Echographie

- Portabilité accrue
- Avantages potentiels (pas d’irradiation, au lit du patient, ...)
- Balayage systématique (lignes)
- Air / liquide / condensation identifiables
- Utile en diagnostic et en suivi

Echographie: limites

- Formation indispensable
- Certaines localisations difficiles d’accès
- Condensation pas toujours simple à distinguer d’atélectasie
- Quid des consolidations sub-centimétriques?
- N’apporte pas certains éléments apportés par la RX

Traitement : Informations préalables

- Age de l’enfant
- Statut vaccinal
- Antibiothérapie orale récente?
- Allergie aux antibiotiques?

Traitement ambulatoire

- Repos, hydratation régulière
- Antalgiques / antipyrétiques
- Antibiotiques le cas échéant, traitement oral empirique
- Pas d’antiviraux sauf si pathologie sous-jacente
- Pas d’antitussifs
- Pas de mucolytiques
- Pas de kiné respi

Si antibiotiques :

De 6 mois à 5 ans:

- 1er choix: Amoxicilline 90-100 mg/kg/j en 3 doses (max 4g/j)
- 2ème choix: Amoxi-Clav (+ Amoxi pour 90 mg/kg)

Si antibiotiques :

> 5 ans :

- 1er choix: Amoxicilline
- Sauf si forte suspicion de germe atypique, auquel cas macrolides (clarithromycine ou azithromycine)

- Alternatives : Levofloxacine / Doxycycline

Rq: 35% R pneumocoque à l'azithro

Durée du traitement antibiotique oral

- **7 jours**
- Eventuellement 5 jours si évolution favorable et min 24h sans fièvre
- Azithromycine: 5 jours

- (études récentes avec 3 jours …)

Quand hospitaliser?

- Moins de 3 mois, voire moins de 6 mois
- Altération de l’état général, état septique
- Détresse respiratoire, hypoxie
- Déshydratation, refus alimentaire, intolérance digestive
- Echec antibiothérapie per os
- Complication
- Contexte socio-familial

Traitement à l'hôpital

- Hydratation, alimentation fractionnée ou NEPS
- Si perfusion, limiter à 2/3 de la maintenance
- O_2 si nécessaire
- Antibiothérapie IV / IM le cas échéant
- Antalgiques / antipyrétiques

Si antibiotiques :

- < 12 mois (ou vaccination incomplète): Céphalosporine de 3ème génération
- AMPI ou PENI G si vaccination en ordre et hors zone de résistance
- Si suspicion Staph doré: + Clindamycine ou Vancomycine
- Puis selon sensibilité du germe si identifié

Durée du traitement antibiotique

- **7 jours** au total, IV + PO
- Arrêt IV très vite si juste problème d'intolérance digestive
- Arrêt IV après 48h, si 24h sans fièvre

Suivi

- Clinique à 48h
- Biologique peu utile
- Radiologique de moins en moins indiqué

Suivi radiologique

Pas indiqué (même pour une pneumonie ronde) sauf si:

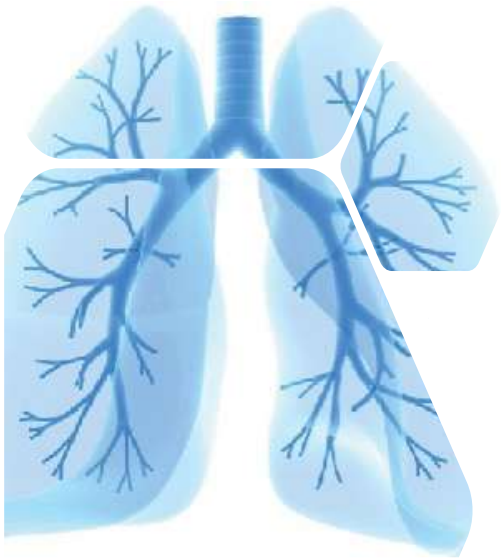
- Pneumonie compliquée
- Symptômes persistants
- Récurrence au même endroit

Pronostic

- Excellent, en dehors de pathologie associée
- Récupération plus lente après virus (toux, dyspnée d’effort), mais symptômes possibles aussi après infection bactérienne

Take home messages

- Importance de l’évaluation clinique
- Pas de bilan systématique si pneumonie sans critère de gravité
- Antibiothérapie non systématique, réfléchie
- Vers une durée plus courte du traitement antibiotique
- Pas de RX systématique de suivi
- Rôle plus important de l’échographie à l’avenir?



La pneumonie bactérienne compliquée

Nicolas Lefèvre

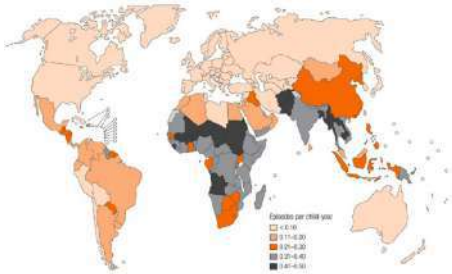
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola

Congrès du GBPF
22 avril 2023

Epidemiologie

Chez l'enfant < 5 ans :

- 120 millions de cas par an dans le monde
- Cause majeure de morbi-mortalité chez l'enfant avec plus de 700.000 décès par an
- Majorité des cas en Asie du Sud-Est et en Afrique
- Dans les pays développés : incidence de 35 à 40 cas par an pour 1000 avec une mortalité faible grâce à la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type B et le *Streptococcus pneumoniae*



Trampers-Stranders, Paediatr Respir Rev 2018

Etiologie

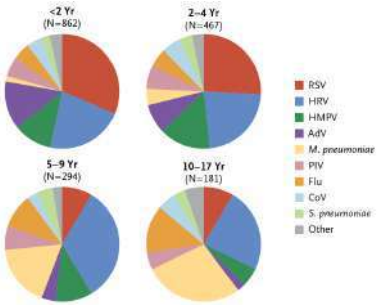
Coinfections très fréquentes

Enfants < 5 ans :

- Essentiellement virale : VRS, *Rhinovirus, Adenovirus, Metapneumovirus*
- Bactéries : *S. pneumoniae*

Enfants > 5 ans :

- Bactéries : *M. pneumoniae*
- Virus : *Rhinovirus, Influenza*



Jain et al. NEMJ 2017

Clinique

- Peu spécifique et parfois frustre au début
- Symptômes : fièvre, toux, dyspnée, sifflements, douleurs thoraciques ou abdominales, léthargie, vomissements...
- Signes : tachypnée, tachycardie, hypoxie, tirage, râles, sibilants…

Diagnosis	Symptoms
Non-severe pneumonia	Cough and fast breathing
Severe pneumonia	Cough, fast breathing, lower chest indrawing
Very severe pneumonia	Cough, fast breathing, lower chest indrawing, grunting, inability to feed, central cyanosis, lethargy, convulsions

Définition OMS, Trampers-Stranders 2017

Symptom — no. (%)	
Cough	2230 (95)
Fever or feverish feeling	2155 (91)
Anorexia	1766 (75)
Dyspnea	1657 (70)

Jain et al. NEJM 2017

Examens complémentaires

Rx thorax : infiltrat parenchymateux de type	
Condensation alvéolaire (*S. pneumoniae*)	Infiltrat interstitiel (virus ou bactérie atypique)

↓

Echographie thoracique	
Non irradiante mais peu standardisée	Condensation, vascularisation pulmonaire

↓

Microbiologique : frottis ou aspiration naso-pahryngée ou trachéale expectoration, LBA, ponction pleurale, hémoculture, PAS SEROLOGIE

↓

Biologie : CRP, pro-calcitonine -> faible valeur prédictive positive d'une infection bactérienne sauf si valeurs très élevées

Traitement

Supportif

- Oxygénothérapie ou support ventilatoire
- Support nutritionnel par fractionnement ou sonde naso-gastrique

Antibiothérapie en cas de suspicion d'infection bactérienne

- Basée sur l'anamnèse et l'examen clinique
- Renforcée par l'examen radiologique et biologique
- Contre le *S. pneumoniae* si > 3 mois : Amoxicilline PO ou Penicilline IV
- < 3 mois : cefotaxime jusqu'un mois et cefuroxime entre 1 et 3 mois pour l'*Haemophilus influenzae* de type B
- Pas de traitement des pneumopathies *à Mycoplasma ou Chlamydia pneumoniae* hormis pathologie chronique, complication ou altération de l'état général

Patient

Garçon de 18 mois

Depuis 4 jours, rhinorrhée et toux sèche

Depuis 48h, pyrexie jusque 39°C avec frissons

Mauvaise réponse aux antipyrétiques

Dyspnée

Asthénie et inappétence depuis 4 jours

Enfant né à terme, sans antécédents

Examen physique

P : 12 kg, Sp02 : 94% à l'air ambiant, FR : 35/min

Tirage avec ballancement thoraco-abdominal

Diminution du murmure vésiculaire base gauche

Bilan

Que faites-vous?

A. Je traite par antibiothérapie orale
B. J'hospitalise pour surveillance
C. Je réalise une biologie et je traite en fonction de l'inflammation
D. Je réalise une hémoculture et je traite par antibiothérapie intraveineuse
E. Une radiographie de thorax

Et pourquoi?

Bilan

Biologie :

- GB : 12 300/µL
- PMN : 65%
- Na+ : 134 mmol/L
- CRP : 31 mg/L

ANP : *Rhinovirus*
Hémoculture en cours

pH : 7,39, pCO_2 : 42, mmHg, pO_2 : 67 mmHg, lactate : 0,7 mmol/L

Diagnostic

Quel est votre diagnostic?

A. Pneumonie virale à Rhinovirus
B. Pneumonie virale avec surinfection bactérienne
C. Insuffisance respiratoire
D. Bronchite à *Rhinovirus*
E. Malformation pulmonaire

Quelle autre complication avez-vous remarqué?

Traitement

Quel traitement administrez-vous?

A. Penicilline IV
B. Amoxicilline PO
C. Cefuroxime PO
D. Cefuroxime IV
E. Restriction hydrique

Evolution à 48h

- Pyrexie persistante malgré penicilline IV haute dose
- Inappétence persistante
- Désaturation nocturne avec SpO_2 à 88%
- Examen physique
  - FR : 48/min, Sp02 : 95% sous O2 2L/min, FC : 168/min
  - Absence de murmure vésiculaire champ pulmonaire gauche
  - Que faites-vous?

Evolution

Biologie :

- GB à 14.880/µL
- CRP : 150/µL
- Na+ : 133 mmol/L

Quel est votre diagnostic?

Prise en charge

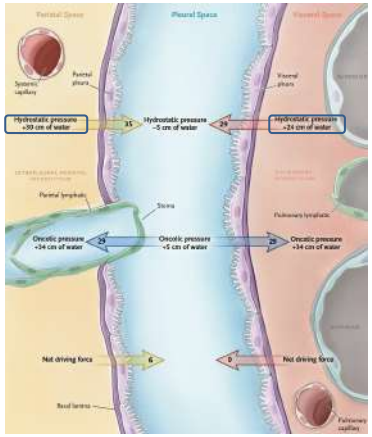
Que faites-vous?

A. J'élargis l'antibiothérapie
B. Je réalise une échographie thoracique
C. Je réalise un CT thoracique
D. Je ponctionne l'épanchement pleural
E. J'appelle le chirurgien pour le drainer

Et pourquoi?

Epanchement pleural parapneumonique

Libération de médiateurs inflammatoires associés à l'infection pulmonaire
↓
Augmentation de la perméabilité vasculaire
↓
Fuite de liquide et de protéines au travers de la plèvre viscérale
↓
Obstruction des vaisseaux lymphatiques
↓
Augmentation de la pression oncotique dans l'espace pleural



Light et al., NEJM 2018

Epanchement pleural

	Transsudat	Exsudat	Empyème
Aspect	Citrin	Séreux, hématique lactescent	Séreux, purulent
Cellularité	< 1000/mm³	> 1000/mm³	> 1000/mm³
Protéine	< 30 g/L	> 30 g/L	> 30 g/L
Protéines pleural/sérum	< 0,5	> 0,5	> 0,5
Glycopleurie		> 40 mg/dL	≤ 40 mg/dL
pH pleural		> 7,2	< 7,2
LDH	< 200 UI/L	< 1000 UI/L	> 1000 UI/L
LDH pleural/sérum	< 0,6	> 0,6	> 0,6

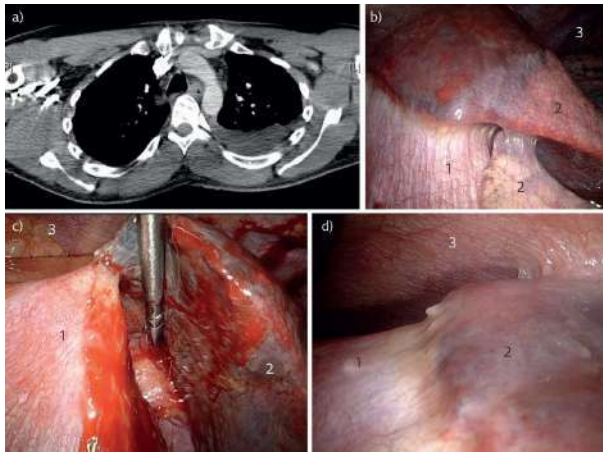
Adapted from Light et al. Ann Intern Med 1972

Epanchement pleural : stades

Stade exsudatif	Stade fibrino-purulent	Stade organisé
accumulation de liquide et de protéines au niveau de la cavité pleurale	migration des polynucléaires neutrophiles apparition de fibrine augmentation des LDH avec acidification de la collection	migration de fibroblastes adhérences fibroblastiques allant de la plèvre viscérale à la plèvre pariétale enserrement du poumon

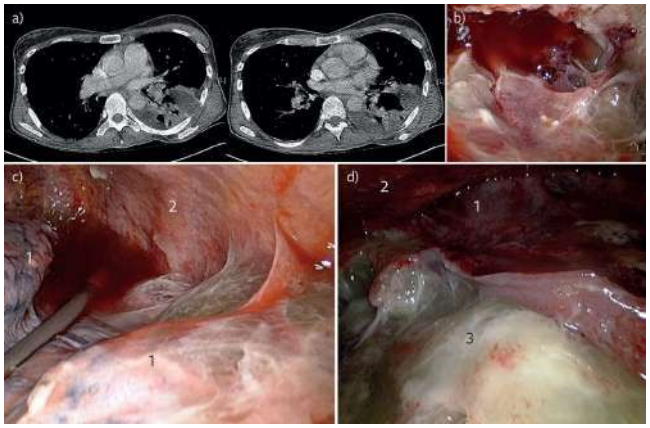
Andrews et al., Am Rev Resp Dis. 1962

Stade exsudatif



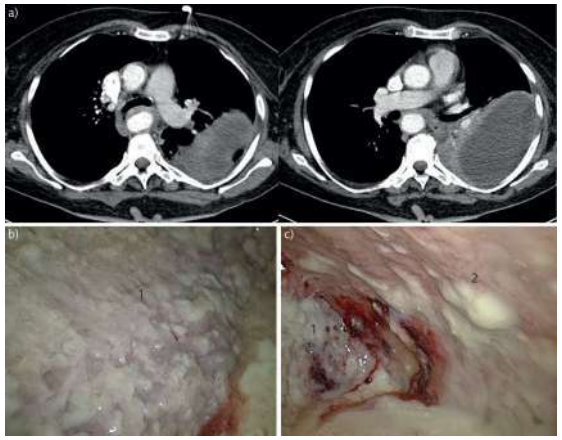
Subotic et al., Breathe 2018

Stade fibrino-purulent



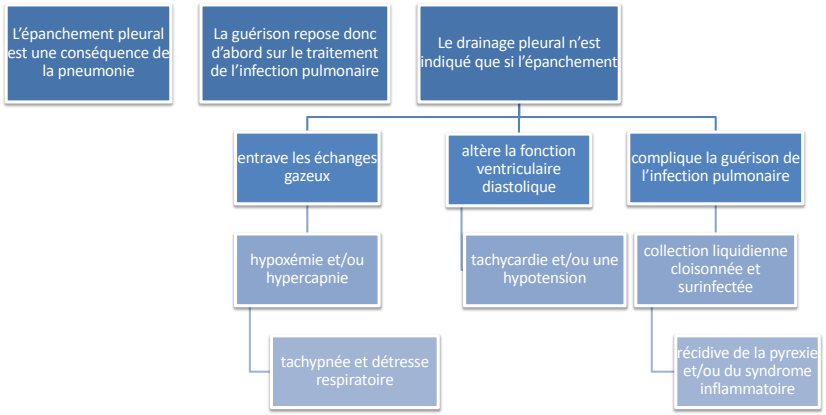
Subotic et al., Breathe 2018

Stade organisé



Subotic et al., Breathe 2018

Principes du traitement



Germes

Auteurs	Bactériologie positive	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogènes	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Haemophilus influenzae
Buckingham [2]	57%	70%	11%	16%		
Krishnan [3]	55%	60%	20%	20%		
Hardie [4]	21%	88%	n=1	n=1		
Doski [5]	54%	60%		15%		2%
Huang [9]	46%	68%	4%	13%		9%
Byington [10]	42%	72%	14%	11%		
Palacios [11]	28%	27%	18%	18%		36%
Wells [14]	37%	58%		12%	12%	
Ozcelik [17]	62%	23%		20,3%	18%	
Yao [18]	54%	82%		9%	9%	
Wong [22]	43%	54%	6%	17%	6%	6%
Barnes [23]	21%	48%	24%	19%		5%
Shen [26]	42%	48%	8%	8%	20%	
W. Olivier [30]*	36%	80%	10%	6%	1%	
Guyon [31]*	53%	70%	10%	3%		
Kalfa [31]*		67%		7%		
Epaud [32]*	54%	66%		13%		
Desrumaux [34]*	52,2%	45,5%	n=2	n=1		

Gaudelus et al., Archives de Pédiatrie 2008

Germes

Microorganisms detected by blood and pleural fluid culture and by pleural fluid PCR in children with parapneumonic effusion/pleural empyema; (–) not applicable.

Microorganisms	Blood culture n (%)	Pleural fluid	
		Culture n (%)	PCR n (%)
S. pneumoniae	3/64 (4.7)	10/64 (15.6)	26/64 (40.6)
S. pyogenes	1/64 (1.6)	1/64 (1.6)	3/64 (4.7)
S. aureus	0	0	0
H. influenzae	0	0	0
S. hominis	2/64 (3.1)	0	–
S. mitis/pnuemoniae	1/64 (1.6)	0	–
M. pneumoniae	–	–	3/58 (5.2)
C. pneumoniae	–	–	5/58 (8.6)
RSV	–	–	1/58 (1.7)
hMPV	–	–	1/58 (1.7)
Adenovirus	–	–	8/58 (13.8)
Bocavirus	–	–	1/58 (1.7)
Rhinovirus	–	–	1/58 (1.7)
Parainfluenza 1	–	–	0
Parainfluenza 2	–	–	0
Parainfluenza 3	–	–	0
Parainfluenza 4	–	–	0
Coronavirus	–	–	0

Krenke et al., Respiratory Medicine 2016

Bacteria detected (n = 543) in blood culture and/or pleural fluid culture and/or pleural fluid PCR in 480 (346 of all 340) children with parapneumonic pleural effusion/empyema (PPEPE), Germany, 10/2010 to 02/2017*

Bacterial group	Family	Genus	Species	n (%)
Aerobic				
Gram-positive cocci	Streptococcaceae	Streptococcus	*S. pneumoniae*[a]	219 (40.3)
			S. pyogenes	105 (19.4)
			S. mitis/oralis	30 (5.5)
			S. anginosus	8 (1.5)
			S. mitis	7 (1.3)
			S. parasanguinis	4 (0.7)
			S. pseudopneumoniae	2 (0.4)
			S. salivarius	1 (0.2)
			S. sanguinis	1 (0.2)
			S. unspecified	9 (1.7)
		Enterococcus	*E. faecium*	1 (0.2)
			E. unspecified	2 (0.4)
		Lactococcus	*L. unspecified*	2 (0.4)
	Staphylococcaceae	Staphylococcus	*S. aureus*[a]	26 (4.8)
			S. epidermidis[a]	20 (3.7)
			S. hominis	10 (1.8)
			S. capitis	3 (0.6)
			S. simulans	2 (0.4)
			S. haemolyticus	2 (0.4)
			S. warneri	1 (0.2)
			S. unspecified[b]	1 (0.2)
Gram-negative cocci	Micrococcaceae	Micrococcus	*M. luteus*	6 (1.1)
	Neisseriaceae	Eikenella	*E. corrodens*	3 (0.6)
		Neisseria	*N. meningitidis*	1 (0.2)
			N. unspecified	2 (0.4)
	Moraxellaceae	Moraxella	*M. catarrhalis*	1 (0.2)
			M. unspecified	2 (0.4)
Gram-positive rods	Mycobacteriaceae	Mycobacterium	*M. tuberculosis*	4 (1.1)
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	*C. accolens*	1 (0.2)
			C. pseudodiphtheriticum	1 (0.2)
Gram-negative rods	Pasteurellaceae	Haemophilus	*H. influenzae*	13 (2.4)
			H. parainfluenzae	1 (0.2)
	Enterobacteriaceae	Escherichia	*E. coli*	2 (0.4)
		Klebsiella	*K. oxytoca*	1 (0.2)
		Serratia	*S. marcescens*	1 (0.2)
	Pseudomonadaceae	Pseudomonas	*P. aeruginosa*	1 (0.2)
	Sphingomonadaceae	Sphingomonas	*S. paucimobilis*	1 (0.2)
Anaerobic				
Gram-positive cocci	Peptostreptococcaceae	Peptostreptococcus	*P. unspecified*	1 (0.2)
	Peptoniphilaceae	Peptoniphilus	*P. micro*	1 (0.2)
Gram-positive rods	Actinomycetaceae	Actinomyces	*A. meyeri*	1 (0.2)
Gram-negative rods	Prevotellaceae	Prevotella	*P. melaninogenica*	4 (0.7)
			P. nanceiensis	2 (0.4)
			P. unspecified	1 (0.2)
	Porphyromonadaceae	Porphyromonas	*P. asaccharolytica*	1 (0.2)
			P. uenonis	1 (0.2)
			P. unspecified	1 (0.2)
Other	Bacteroidaceae	Bacteroides	*B. fragilis*	1 (0.2)
	Mycoplasmataceae	Mycoplasma	*M. pneumoniae*	2 (0.4)
			M. unspecified	2 (0.4)
		Ureaplasma	*U. parvum*	1 (0.2)
Bacterial detections considered likely contaminations[c]				14 (2.6)
All bacteria detected				543 (100.0)

Liese et al., Clonical Microbiology and Infection 2019

Drainage

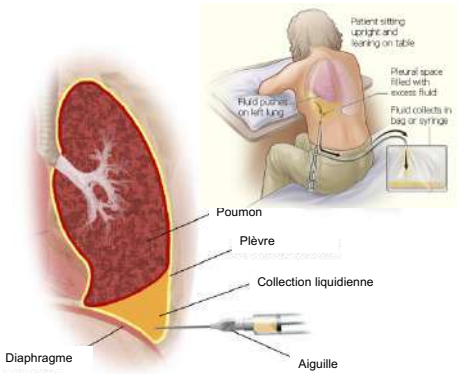
Indications :

- Refoulement du médiastin à la radiographie de thorax
- Insuffisance respiratoire
- Sepsis mal contrôlé par l'antibiothérapie
- Majoration de l'épanchement pleural malgré antibiothérapie adaptée
- Persistance de la pyrexie malgré antibiothérapie adaptée

Types :

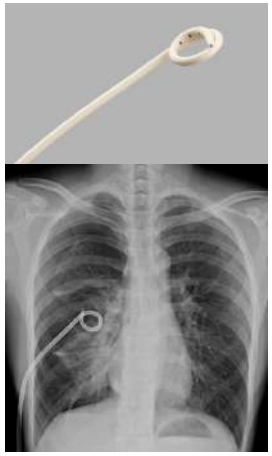
- Thoracocentèse dans tous les cas d'épanchement pleural
- Drainage percutané avec fibrinolytique ou chirurgical par vidéothoracoscopie si thoracocenthèse insuffisante

Thoracocentèse



Drainage percutané

- Drains de petit calibre : 6 à 14 Fr
- Insertion par technique de Seldinger
- Evite une anesthésie générale
- Moins douloureux qu'un drain chirurgical
- Permet une mobilisation plus rapide du patient
- Petits orifices de drainage ➔ risque d'obstruction?

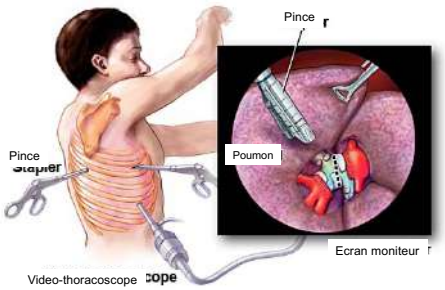


Drainage percutané

Ponction | Insertion du guide | Insertion du dilatateur | Insertion du drain percutané

Vidéothoracoscopie

- Sous anesthésie générale
- Avec deux ou trois trocarts
- Avec insufflation de la cavité
- Avec exsufflation du poumon par un bloqueur bronchique



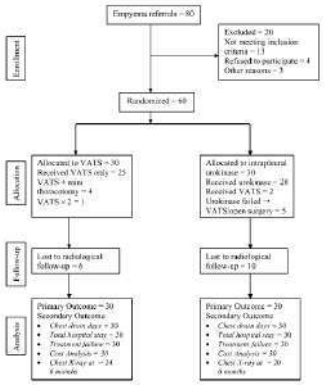
VATS vs fibrinolyse

Etude randomisée comparant chez 60 patients la VATS au drainage percutané (drain de 8 à 10 Fr), avec urokinases

Pas de différence pour :

durée d'hospitalisation	échecs	anomalie radiologique à 6 mois

Mais coût significativement moindre dans le groupe urokinase



Sonnappa et al., American Journal of Respiratory and Critical Medicine 2006

VATS vs fibrinolyse

- Etude randomisée comparant chez 36 patients la VATS (drain de 19 Fr) au drainage percutané (drain de 12 Fr) avec alteplase (t-PA)
- Pas de différence en termes :
  - Durée d'hospitalisation
  - Durée d'oxygénothérapie
  - Durée de pyréxie
  - Consommation d'antalgiques
  - Coût moindre dans le groupe alteplase

Table 1 Patient characteristics at diagnosis

	VATS (n = 18)	Fibrinolysis (n = 18)	P
Age (y)	4.8 ± 4.3	5.2 ± 4.2	.77
Weight (kg)	24.6 ± 22.6	20.7 ± 11.8	.52
White blood cell count	20.8 ± 10.6	19.7 ± 8.6	.71
Oxygen support (L/min)	0.81 ± 0.93	0.79 ± 0.93	.96
Days of symptoms	9.0 ± 2.9	10.6 ± 6.2	.32
No. of physician visits	2.9 ± 1.9	2.7 ± 1.3	.69

Table 2 Clinical outcomes

	VATS (n = 18)	Fibrinolysis (n = 18)	P
Length of posttherapy hospitalization (d)	6.9 ± 3.7	6.8 ± 2.9	.96
Posttherapy days of O_2 support	2.3 ± 1.7	2.3 ± 2.1	.90
Days to afebrile after intervention	3.1 ± 2.7	3.8 ± 2.9	.46
Analgesia doses	22.3 ± 28.5	21.4 ± 12.0	.90
Hospital charges	$11.7K ± $2.9K	$7.6K ± $5.4K	.02

St. Peter et al., Journal of Pediatric Surgery 2008

Thoracoscopie

- Etude randomisée comparant chez 18 patients la thoracoscopie précoce au drainage conventionnel
- Diminution avec la thoracoscopie

Variable	Thoracostomy (n = 8)	VATS (n = 10)	P
Length of stay, d	13.25 ± 7.15	5.80 ± 2.82	.004
Days of tube drainage	9.63 ± 5.45	2.80 ± 0.63	<.001
Fever duration, d	6.25 ± 4.10	3.60 ± 2.95	.146
Oxygen need, d	3.63 ± 5.71	1.60 ± 1.26	.965
Narcotic use, d	7.63 ± 6.32	2.20 ± 1.48	.043
No. of CXRs	16.75 ± 9.90	8.10 ± 2.33	.016
No. of chest CT scans	3.13 ± 1.25	1.0 ± 0.00	<.001
No. of procedures	2.25 ± 1.91	1.0 ± 0.00	.002
Procedure time, min	30.00 ± 6.93	47.44 ± 14.59	.016
Sedation time, min	80.63 ± 28.96	86.20 ± 17.42	.460
Need for fibrinolysis	2.63 ± 2.07	0	.001
Facility charges, $	18 447 (13 931–29 562)[a]	12 988 (10 799–15 606)[a]	.016
Physician charges, $	4414 (3718–7896)[a]	6668 (5634–7291)[a]	.146
Total charges, $	21 947 (17 895–37 458)[a]	19 714 (17 325–23 000)[a]	.315

Kurt et al., Pediatrics 2012

Thoracoscopie

Etude randomisée multicentrique comparant chez 105 patients la VATS au drainage percutané (drain de 12 à 14 Fr) avec urokinase

Pas de différence

Durée d'hospitalisation
Durée de séjour post-opératoire
Durée de pyrexie
Ré-intervention dans 15% VATS et 10% des drains percutanés (p=0,47)

Outcome	VATS (n = 55)	Urokinase (n = 50)	Median Difference (95% CI)	P
Primary outcome				
PO hospital stay, median (IQR), d	10 (7–13)	9 (8–12)	0 (−1 to 1)	.45
Secondary outcomes				
Total hospital stay, median (IQR), d	14 (10–16)	13 (10–18)	0 (−2 to 2)	.60
Chest tube in place, median (IQR), d	4 (3–5)	5 (4–6)	−1 (−2 to −1)	<.001
PO fever, median (IQR), d	4 (2–7)	6 (3–7)	−1 (−2 to 1)	.62
Failure rate, n (%)	8 (15.1)	5 (10)		.47

Marhuenda et al., Pediatric 2014

Meta-analyse VATS vs CDF

Study	Year	Study type	VATS	CDF	Type of fibrinolytic agent and frequency	Post-operative LOS VATS days (range/SD)	Post-operative LOS CDF days (range/SD)	Peri-operative complications VATS (%) [CI]	Peri-operative complications CDF (%) [CI]	Re-intervention VATS (%) [CI]	Re-intervention CDF (%) [CI]	Cost
Griffith	2018	CS	19	86	40,000 U URK in 40 mL 0.9% NaCl twice daily	6 (2-54)	7.5 (3-54)	Peritoneal port 1 (5.2)	Drain dislodgment 2 (2.3)	2 (10.5)	30 (34.8)	N/A
Livingstone	2016	CS	28	39	4 mg of t-PA in 40 mL 0.9% NaCl once a day	6 (3-48)	8 (3-45)	1 (4)	1 (2)	1 (4)	5 (13)	N/A
Marhuenda	2014	RCT	53	50	40,000 U URK in 20 mL 0.9% NaCl twice daily	10 (7-13)	9 (8-12)	B-P fistula 1 Pneumothorax 3 Sub-cutaneous emphysema 1 Total 5 (9.4)	Bronchospasm 1 Pneumothorax 5 Extravasation 1 *Chest pain 1 Total 8 (16.0)	8 (15.0)	5 (10.0)	N/A
Colidis	2012	CS	1132	24	t-PA, URK, STK	9 (7-13)	10 (6-12.5)	Conversion to thoracotomy 37 (3.2)	0	86 (7.6)	5 (20.8)	N/A
Cohanoglu	2011	RCT	22	27	250,000 U/100 mL STK in 70-120 mL 0.9% NaCl once a day	7.41 (±1.45)	10.37 (±2.29)	Prolonged air leak 2 Wound infection 1 Total 3 (11.1)	Hypertension 1 Bleeding 1 *Chest pain 1 Aphasia 1 Total 4 (14.8)	6 (22.2)	8 (29.6)	↓ CDF (p < 0.0001)
St Peter	2000	RCT	18	18	4 mg of t-PA in 40 mL 0.9% NaCl once a day	6.0 (±1.7)	6.8 (±2.0)	0	0	0	3 (16.6)	↓ CDF (p < 0.01)
Khalil	2007	CS	9	17	40,000 U URK twice a daily	9 (5-23)	10 (5-44)	0	0	1 (11.1)	3 (17.6)	N/A
Sonnappa	2006	RCT	30	30	10,000-40,000 U URK in 10-40 mL 0.9% NaCl twice daily	6 (3-16)	6 (4-25)	0	Drain fall-out 4 (13.3)	5 (16.0)	5 (16.0)	↓ CDF (p < 0.001)
Kurt	2006	RCT	10	8	t-PA	5.8 (±2.8)	13.2 (±7.2)	N/A	N/A	0	3 (37.5%)	↓ VATS (p = N/A)
Chiu	2006	CS	11	18	40,000 U URK in 20 mL 0.9% NaCl twice daily	15.3 (±4)	15.4 (±3.9)	Pneumothorax 1 (9.0)	*Chest pain 7 (38.8)	0	6 (33.3)	N/A
Total			**1337**	**317**				**48 (4.7% [2.5-7.6])**	**29 (8.0% [2.9-15.3])**	**109 (9.6% [5.8-14.2])**	**73 (22.5% [16.1-29.7])**	

Pacilli et al. Paediatric Respiratory Reviews 2019

VATS vs fibrinolyse

Sur un total de 5 études comprenant 174 patients

- Une seule étude (n=60) a montré un bénéfice de la fibrinolyse sur le drainage simple
- Une seule étude (n=18) a montré un bénéfice de la VATS sur le drainage simple
- Trois études (n=36, n=60, n=105) n'ont pas montré de différence entre le drainage percutané associé à la fibrinolyse et la VATS

Hors procédure de décortication

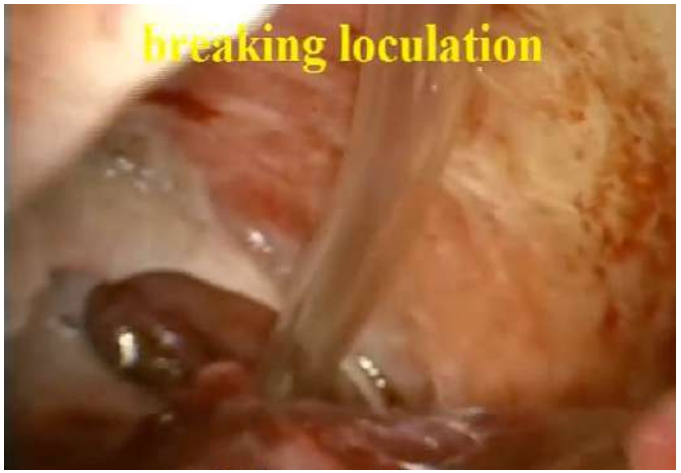
- Etudes en faveur de l'utilisation d'un drain percutané de petit calibre (8 à 12 Fr vs 16 à 19 Fr)

En cas de chirurgie : études en faveur d'une procédure précoce

Nombre réduit d'essais randomisés

- Insuffisant pour recommander actuellement la fibrinolyse ou la VATS

VATS

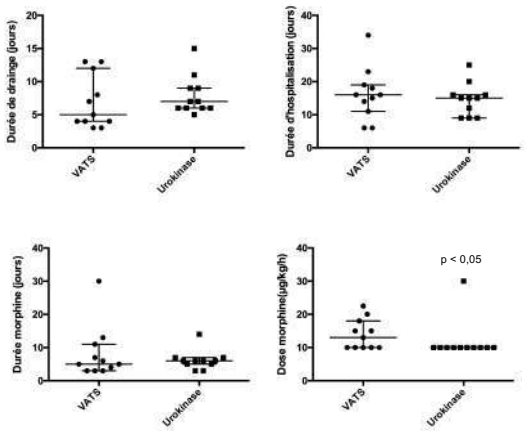


VATS vs fibrinolyse

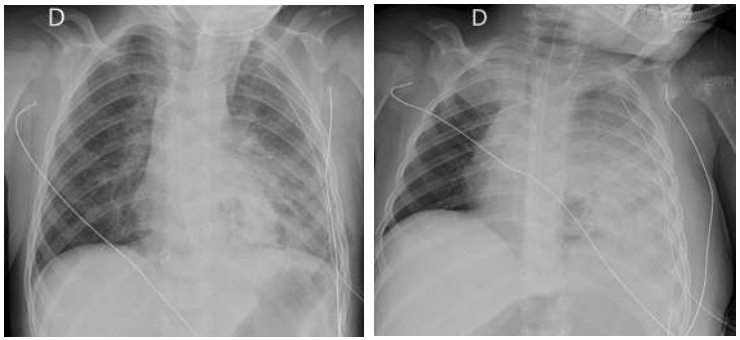
- Au vu de ces données, quel technique utiliseriez-vous pour vos patients?

A. VATS
B. Drainage percutané associé à l'urokinase

Etude randomisée VATS vs urokinase



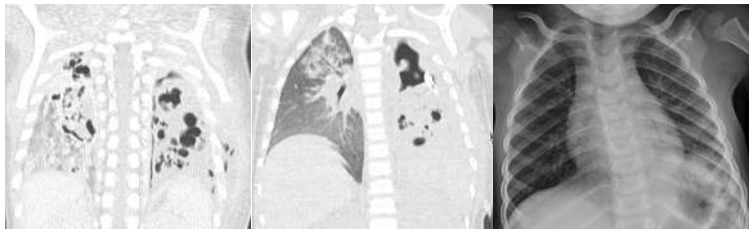
Evolution



J0 VATS J2 VATS

Que développe le patient?

Evolution



J20 J40 1 an

Cas clinique

- Garçon de 3 ans et 10 mois, drépanocytaire homozygote
- Depuis une semaine, toux productive et pyrexie jusque 39°C
- Bonne réponse aux antipyrétiques
- Bon état général, continue d'aller à l'école
- Paramètres : SpO2 à 98% à l'air ambiant, FR : 30/min, FC : 98/min
- Tachypnée légère, murmure vésiculaire symétrique et clair

Cas clinique : traitement

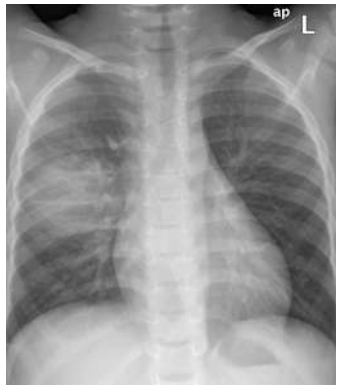
Que faites-vous?

A. Antibiothérapie orale par amoxicilline à domicile
B. Antibiothérapie intraveineuse par penicilline en fonction du syndrome inflammatoire
C. Radiographie de thorax
D. Antibiothérapie intraveineuse large spectre
E. CT scanner thoracique

Pourquoi?

Cas clinique : mise au point

- Biologie :
  - GB à 24.850/µL
  - PMN à 16.850/µL
  - CRP : 200 mg/L
- ANP : Rhinovirus
- Hémoculture : négative
- Que voyez-vous sur la radiographie de thorax?



Cas clinique : évolution

Pyrexie persistante après 5 jours de traitement par ceftriaxone et clarithromycine

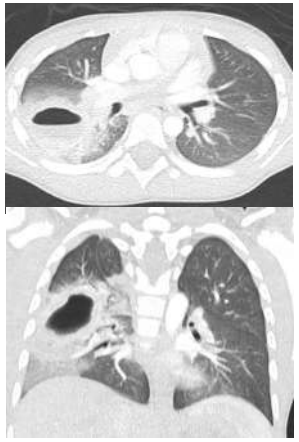
Pas de majoration de la détresse respiratoire

Biologie
GB à 18.460/µL
PMN à 11.540/µL
CRP à 154 mg/L

Que faites-vous?

A. Je passe à une antibiothérapie orale
B. Je poursuis la même antibiothérapie
C. Je contrôle la radiographie de thorax
D. Je demande une échographie thoracique
E. Je demande un CT thorax

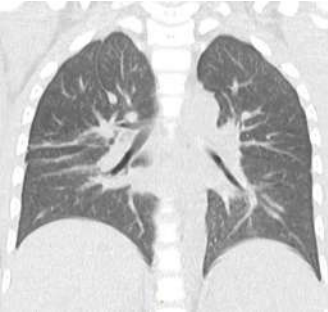
Cas clinique : évolution



Cas clinique : traitement

Que faites-vous?

A. Je place un drain percutané pour drainer l'abcès
B. Je demande un drain chirurgical pour drainer l'abcès
C. Je demande une VATS pour drainer l'abcès
D. J'élargis l'antibiothérapie par une céphalosporine de 4e génération et de la clindamycine
E. Je ne fais rien

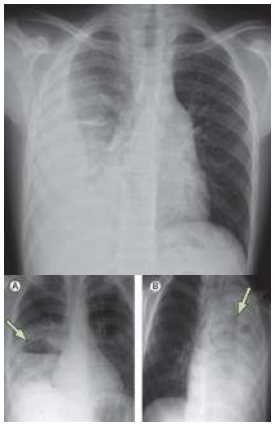


3 mois

Complications

Types
- Epanchement pleural
- Abcès
- Pneumonie nécrosante

Germes :
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Mycobacterium tuberculosis*



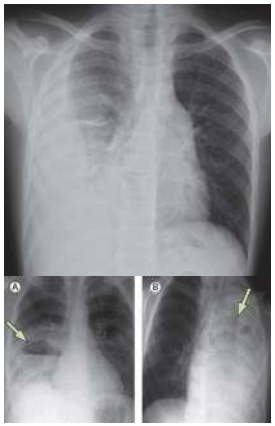
de Benedictis et al. 2020

Les pneumonies compliquées

Types
- Epanchement pleural
- Abcès
- Pneumonie nécrosante

Rares (3% des pneumonies)

Evolution caractérisée
- Maladie sévère et prolongée
- Hospitalisation longue
- Récupération souvent complète

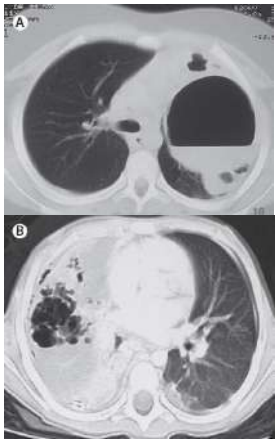


de Benedictis et al. Lancet 2020

Les pneumonies compliquées

Prise en charge
- Antibiothérapie adaptée!
- Traitement supportif
- Drainage en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation

Drainage
- Pas encore de consensus
- Par drainage percutané + fibrinolyse en 1e ligne dans les épanchements
- VATS en 2e ligne



de Benedictis et al. Lancet 2020

QUESTIONS

Quoi de neuf dans la mucoviscidose en Belgique ?

GBPF
Congrès de Printemps 2023
La pneumologie dans le vent : second souffle

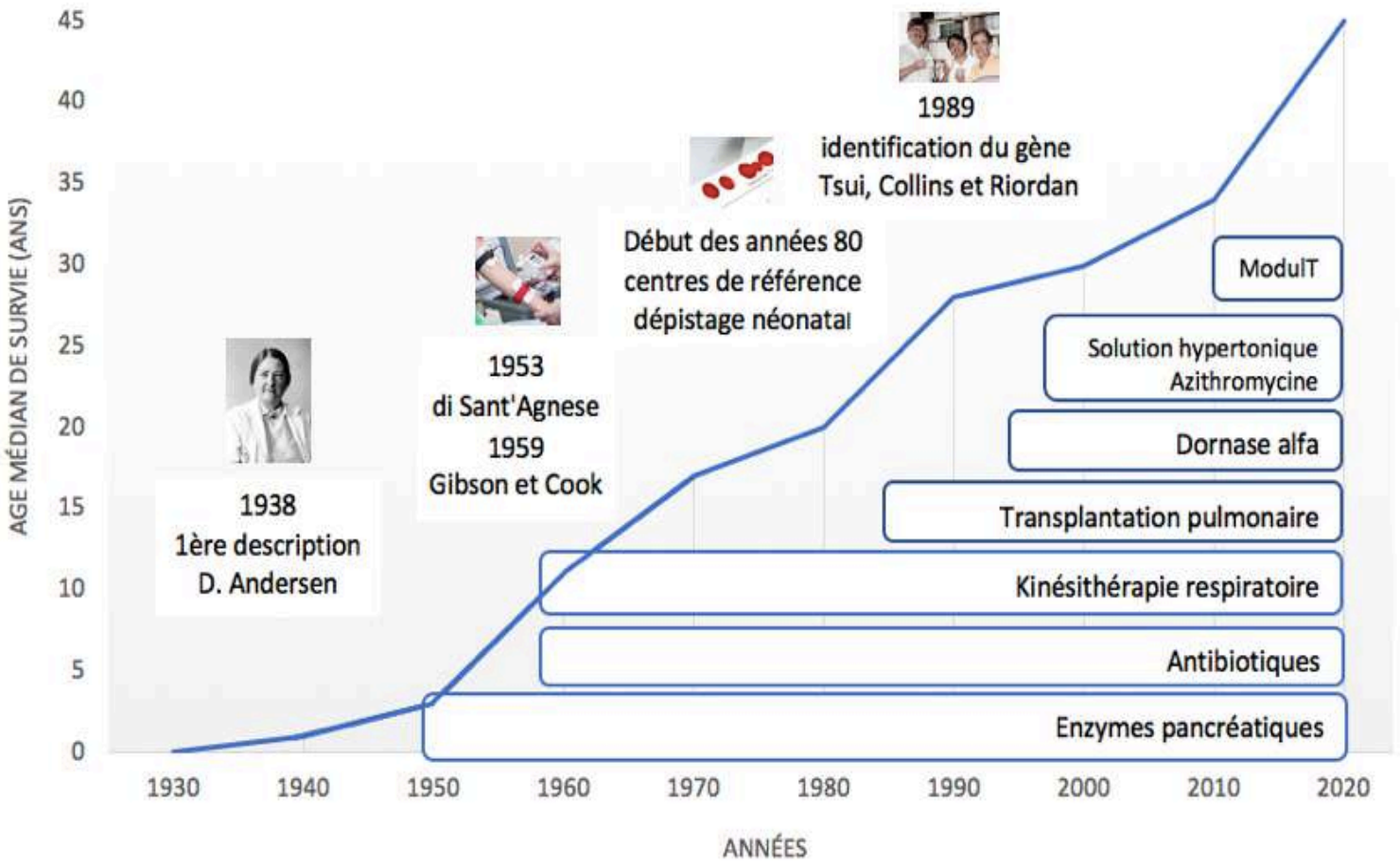
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BRUXELLES
ACADEMISCH ZIEKENHUIS BRUSSEL

INSTITUT JULES BORDET INSTITUUT
Hôpital Erasme
ULB
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola

Laurence HANSSENS
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola

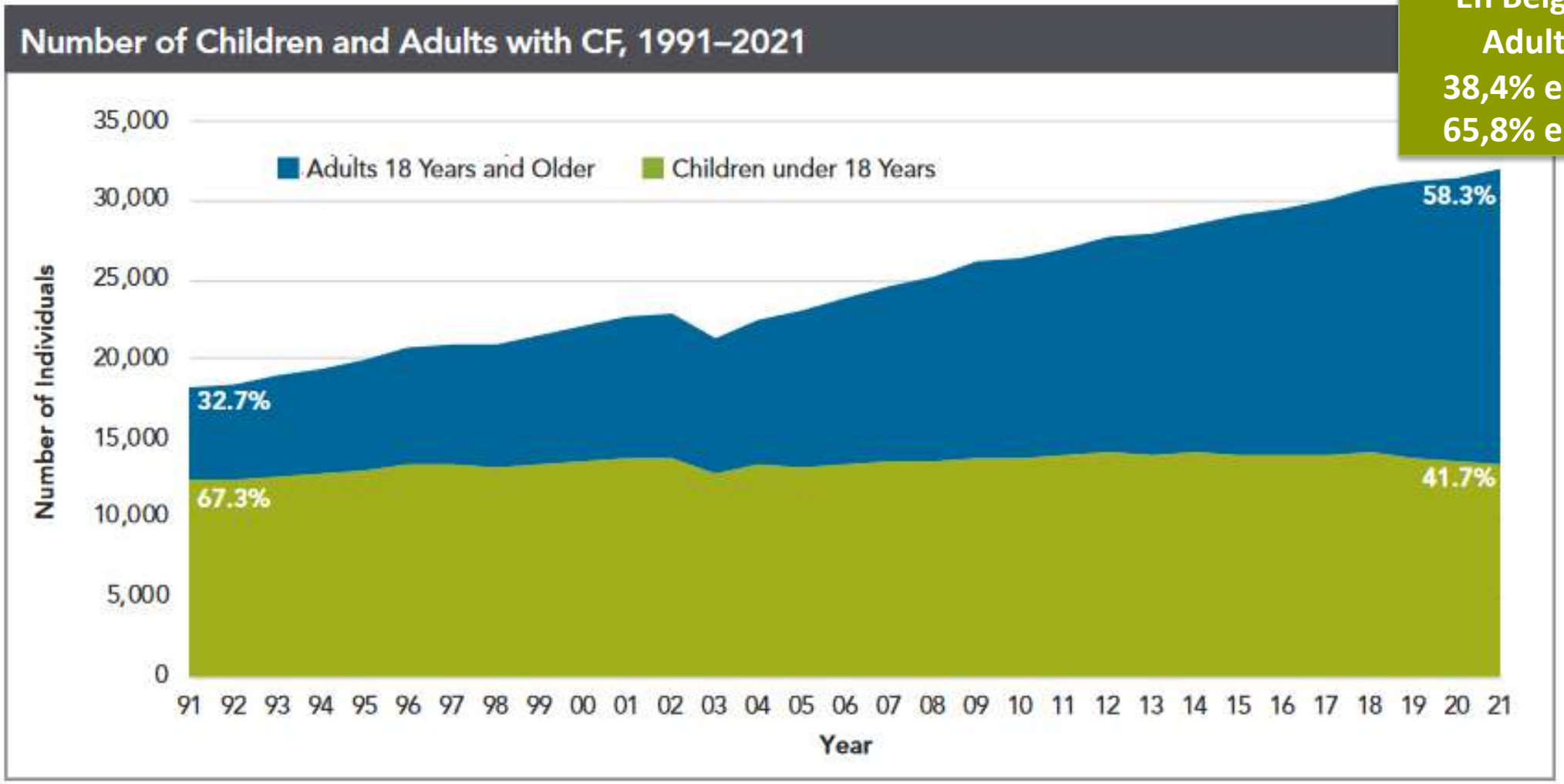
Historique de la mucoviscidose

**« Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé.
Il est ensorcelé et va bientôt mourir. »**



La mucoviscidose n’est plus une maladie « pédiatrique »

En Belgique :
Adultes =
38,4% en 2000
65,8% en 2021

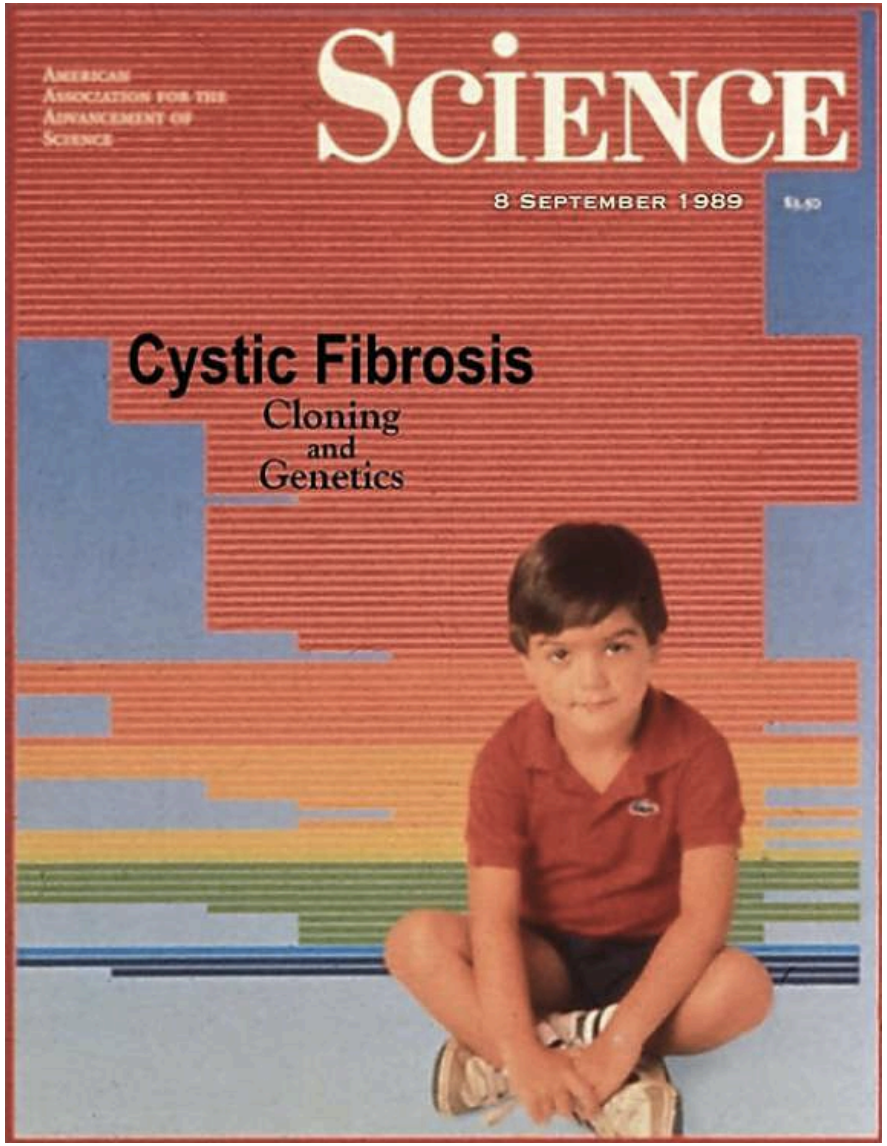


Registre américain 2021

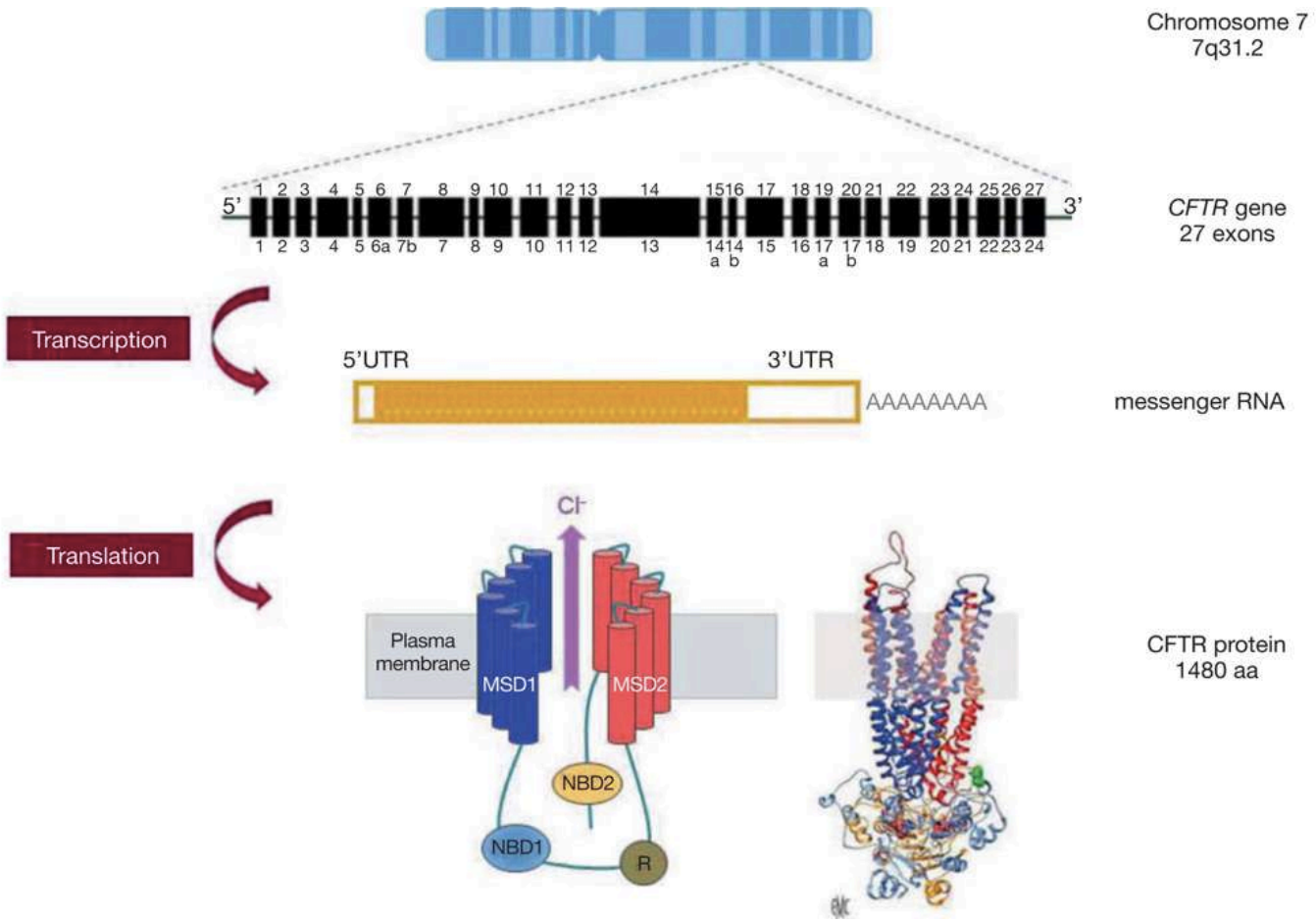
Meilleure compréhension de la maladie

H.U.B

Du gène CFTR à la protéine

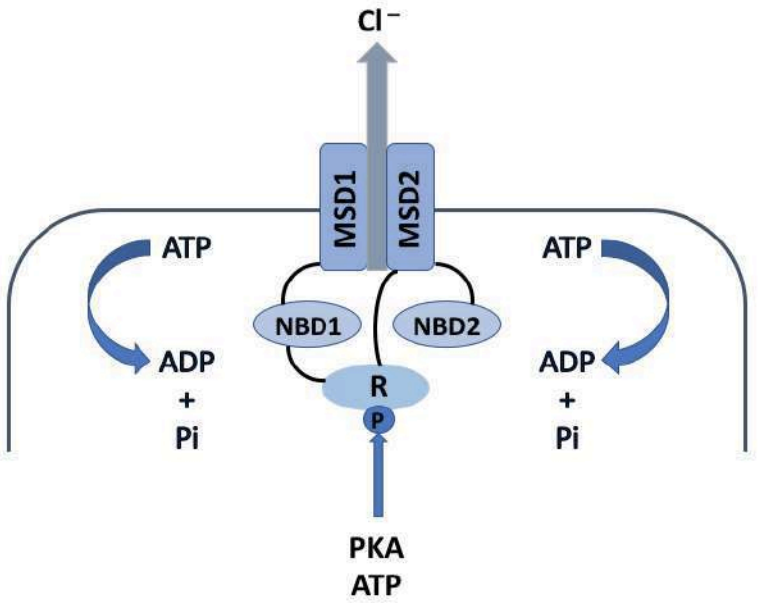


CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator



Férec C 2020

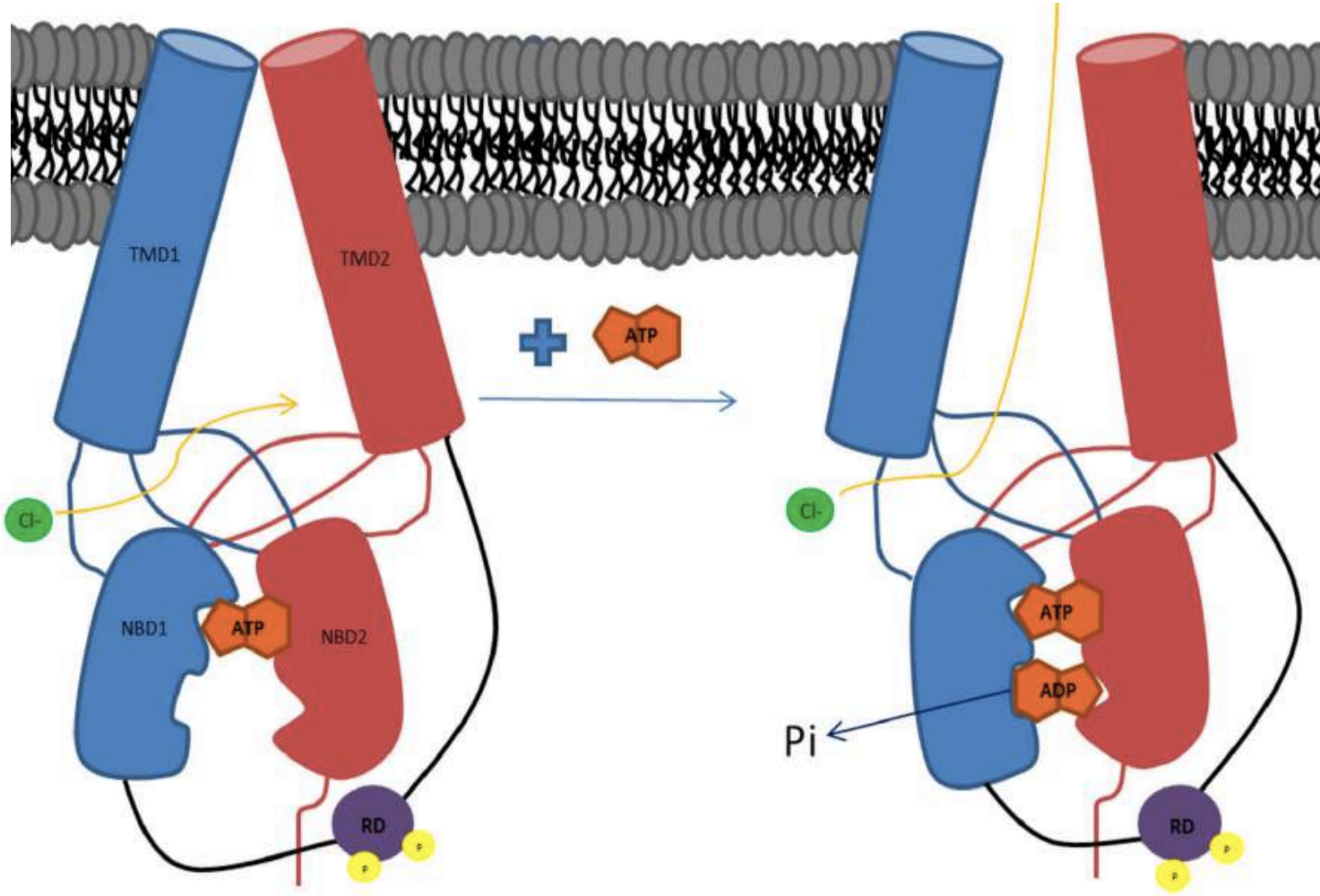
Protéine CFTR = canal



extracellulaire

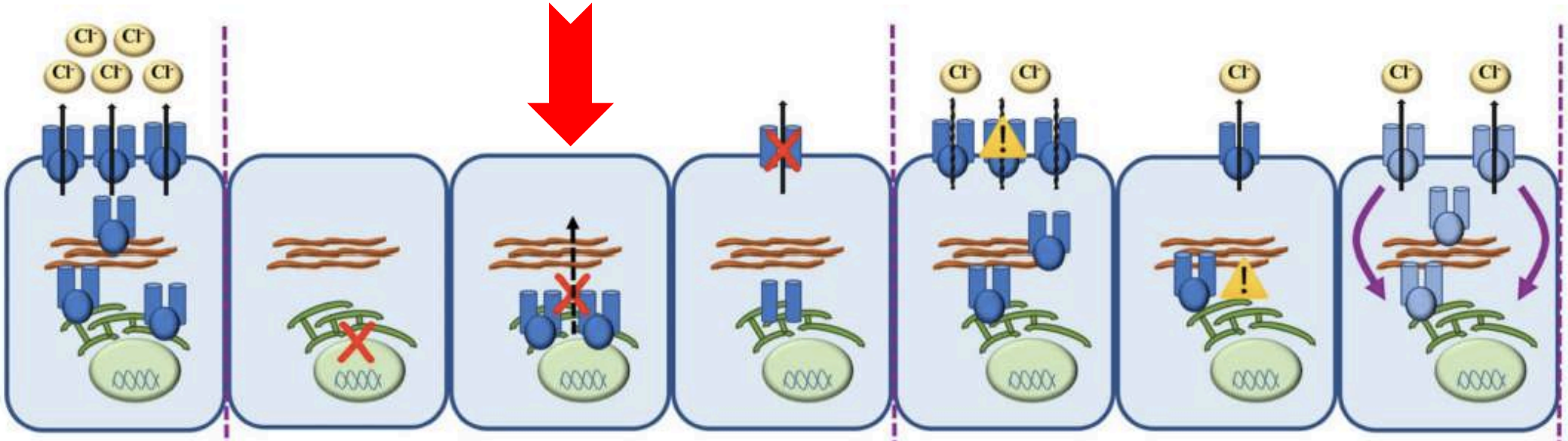
membrane apicale

intracellulaire



Meng X 2017

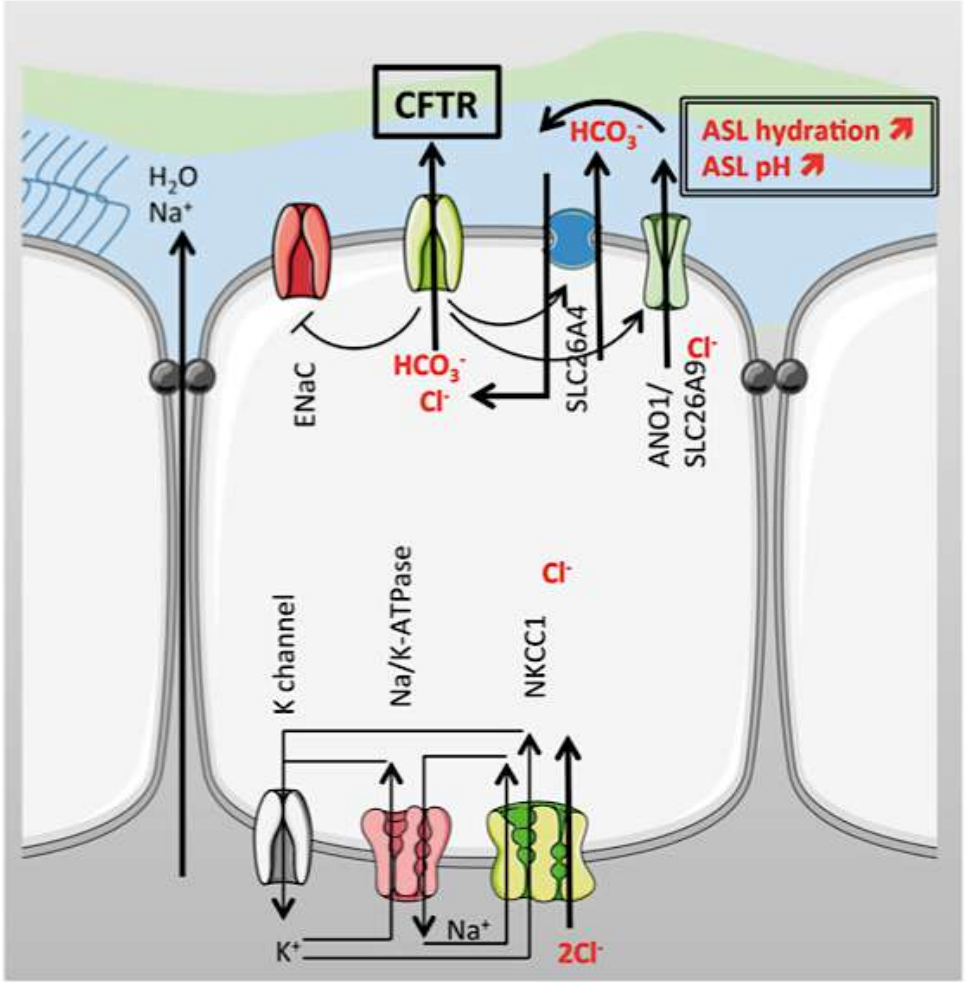
Mutations du gène CFTR



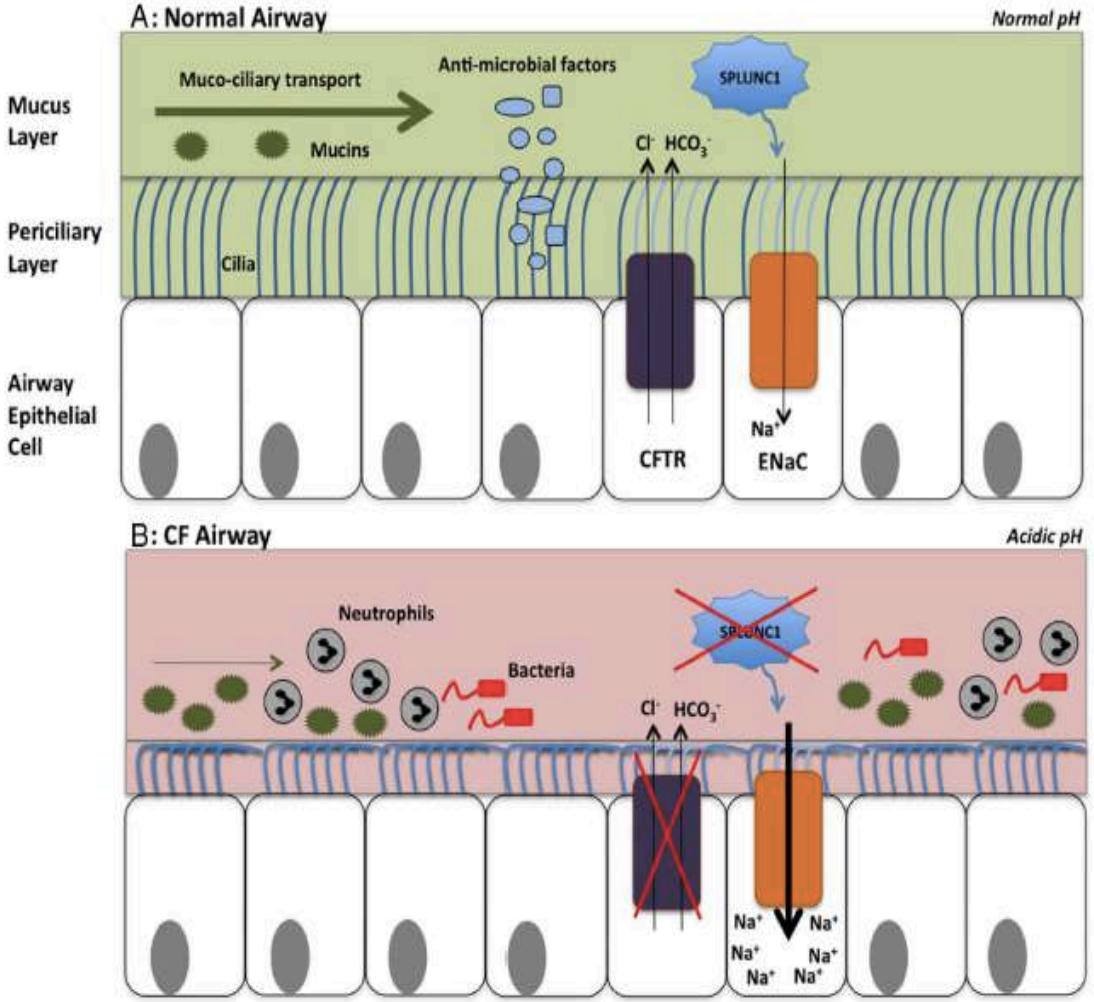
	Severe Mutations			Mild Mutations		
Wild Type	**Class I**	**Class II**	**Class III**	**Class IV**	**Class V**	**Class VI**
CFTR Defect	Defective synthesis → **No protein**	Defective traffic → **No traffic**	Impared gating → **No function**	Defective conductance → **Less function**	Reduced synthesis → **Less protein**	Reduced ½ life at the membrane → **Less stable**
Mutation example	G542X	Phe508del	G551D	R117H	3849−10kb C>T	Q1412X

Regard L 2022

Protéine CFTR = canal Cl^- et $HCO3^-$

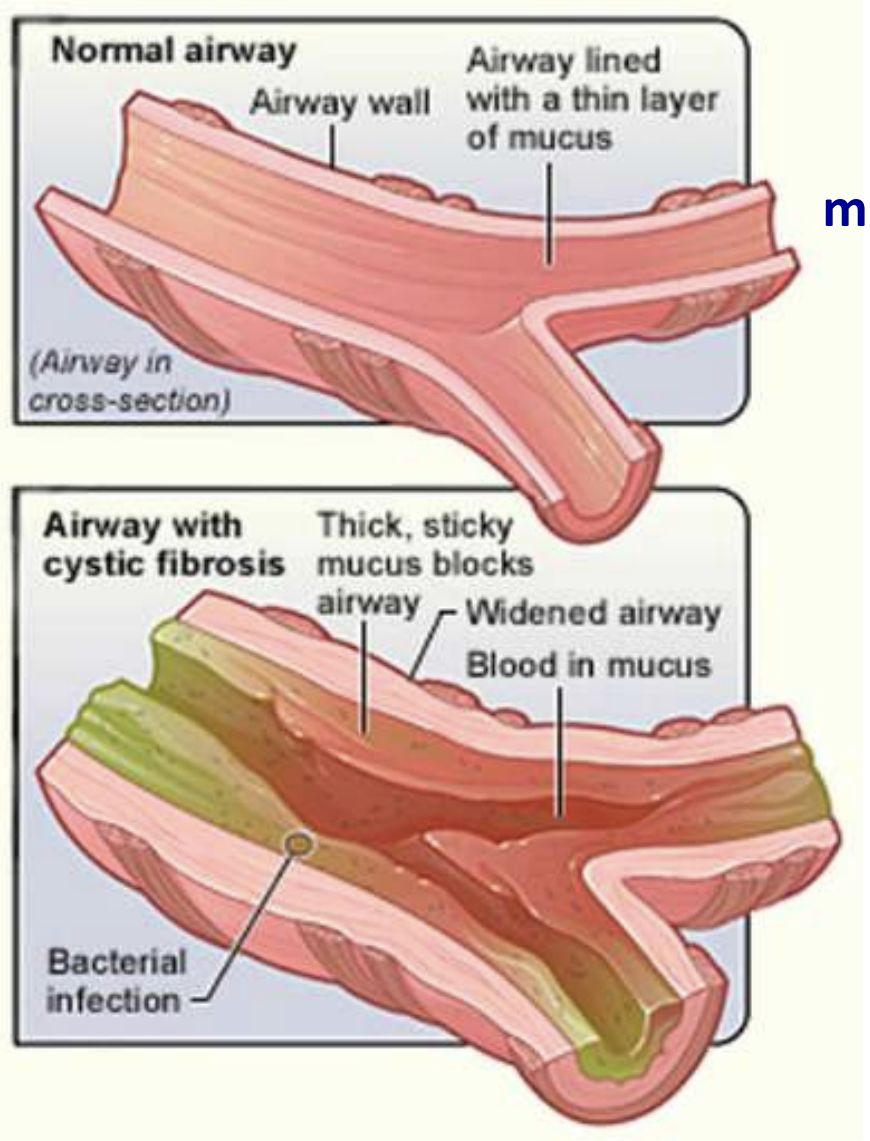


Saint-Criq V 2017



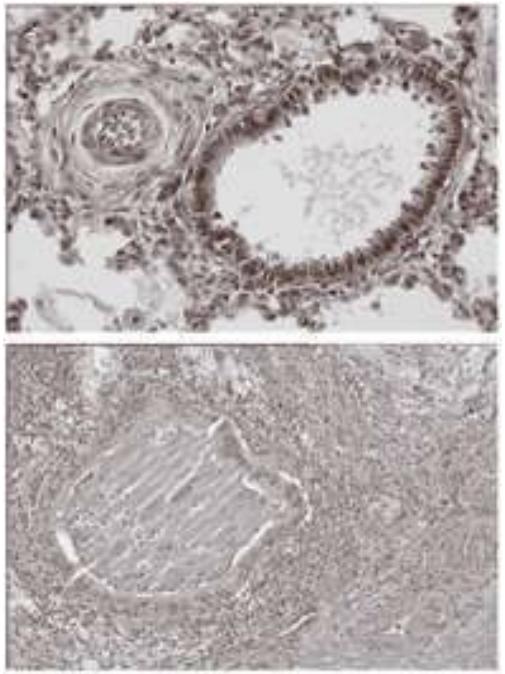
Haq IJ 2016

Mucoviscidose -> mucus épais et collant

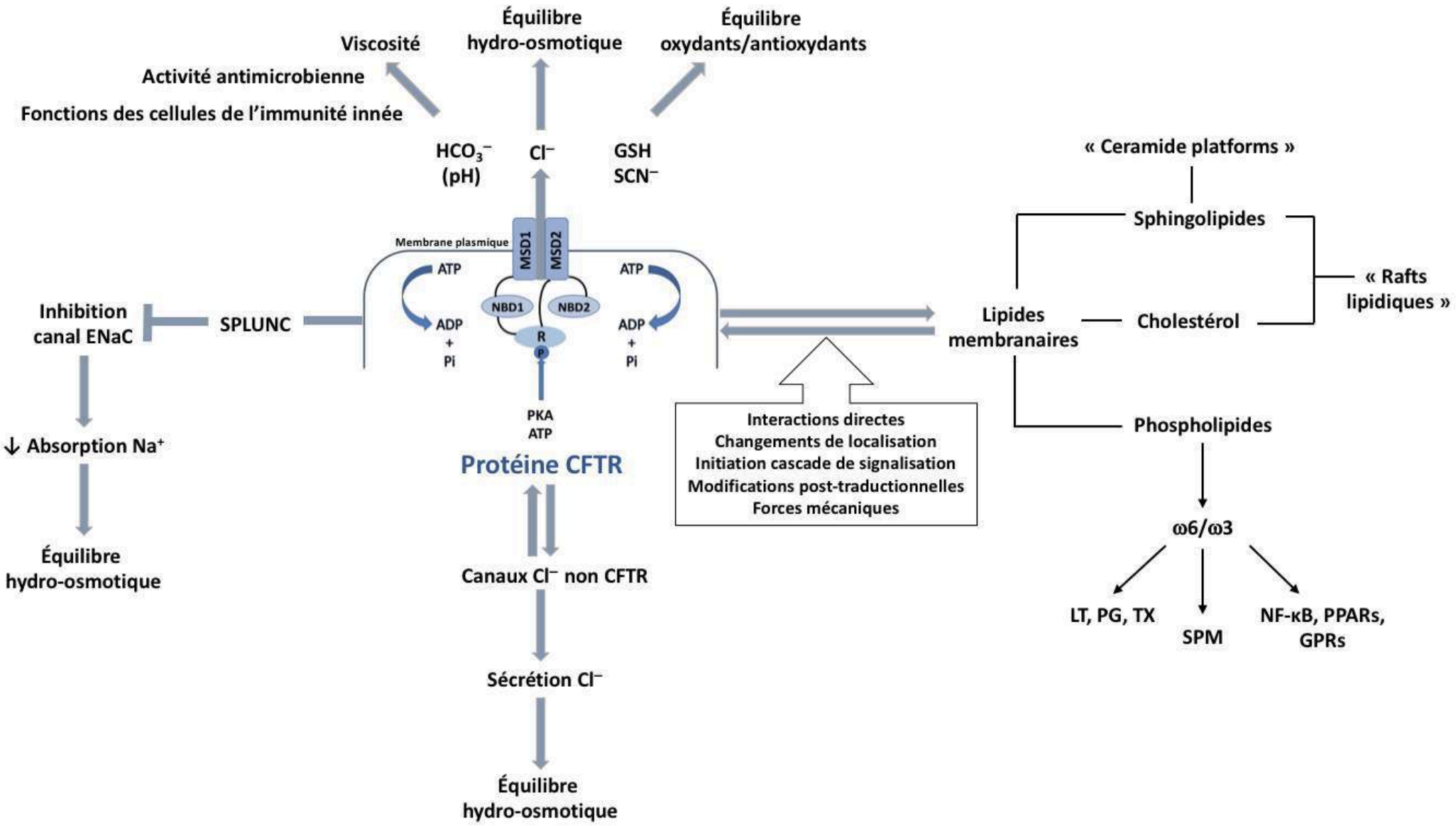


muco - visci - dose

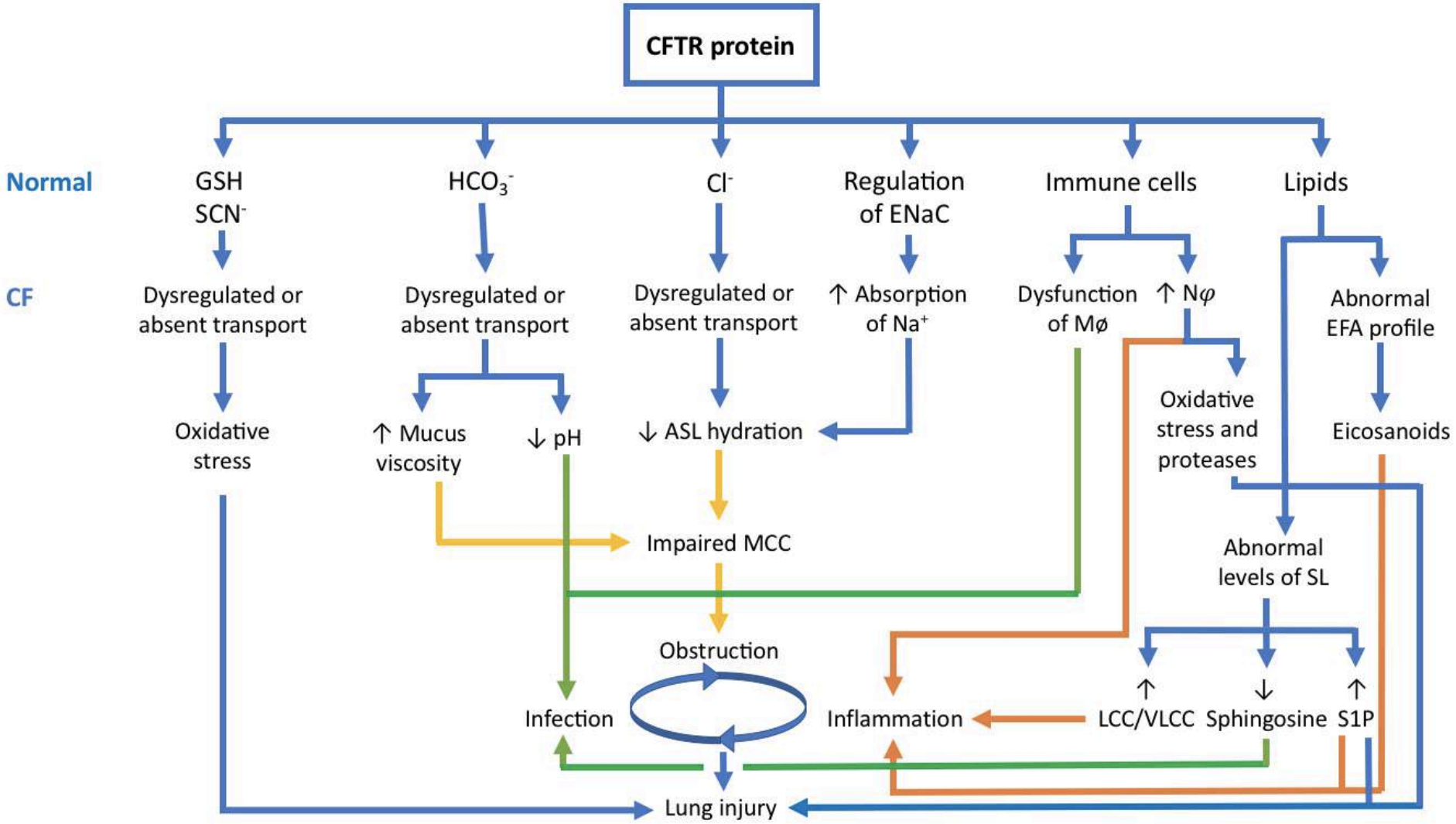
mucus + visqueux + maladie



Multifonctionnalité de la protéine CFTR

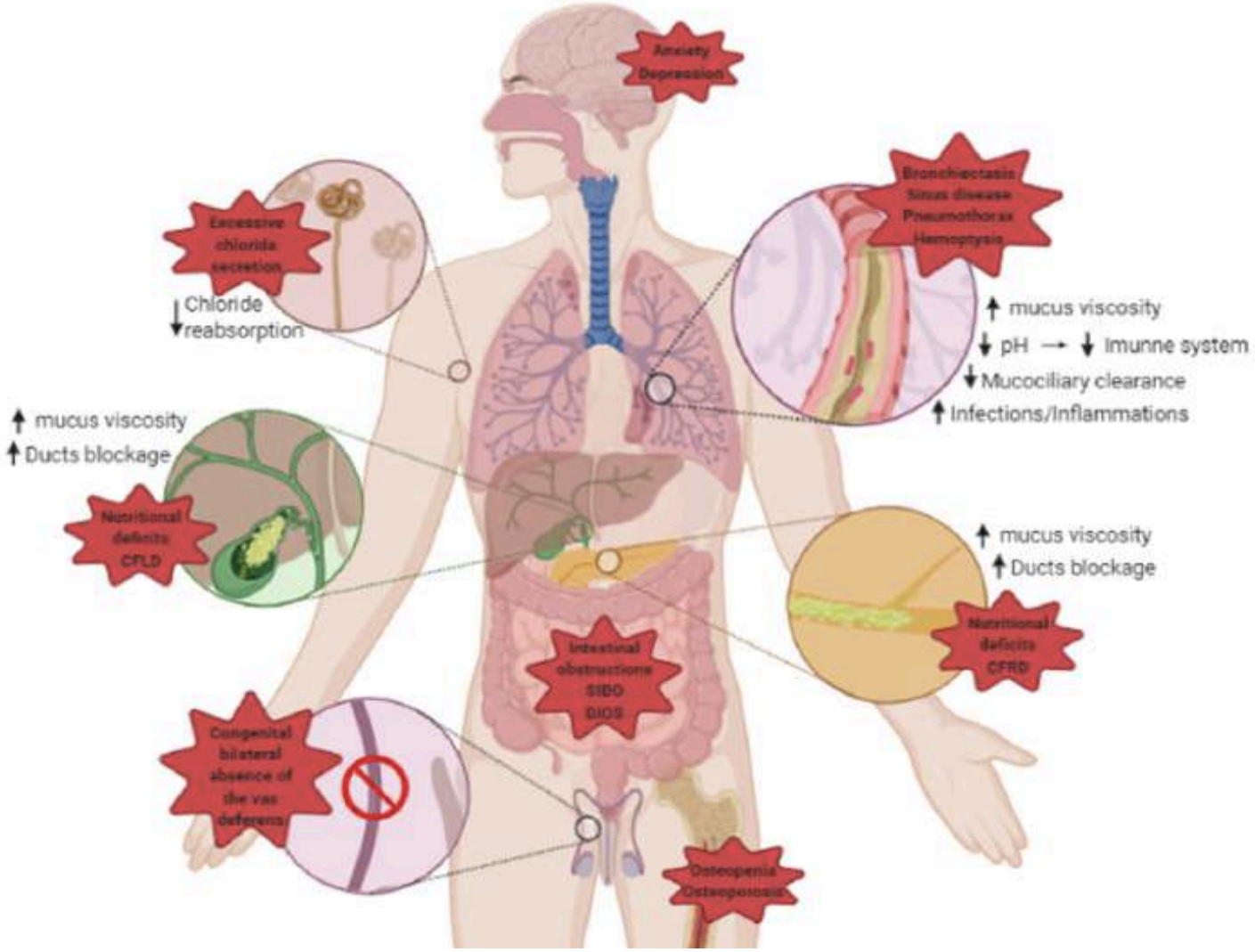


Complexité de l'atteinte pulmonaire



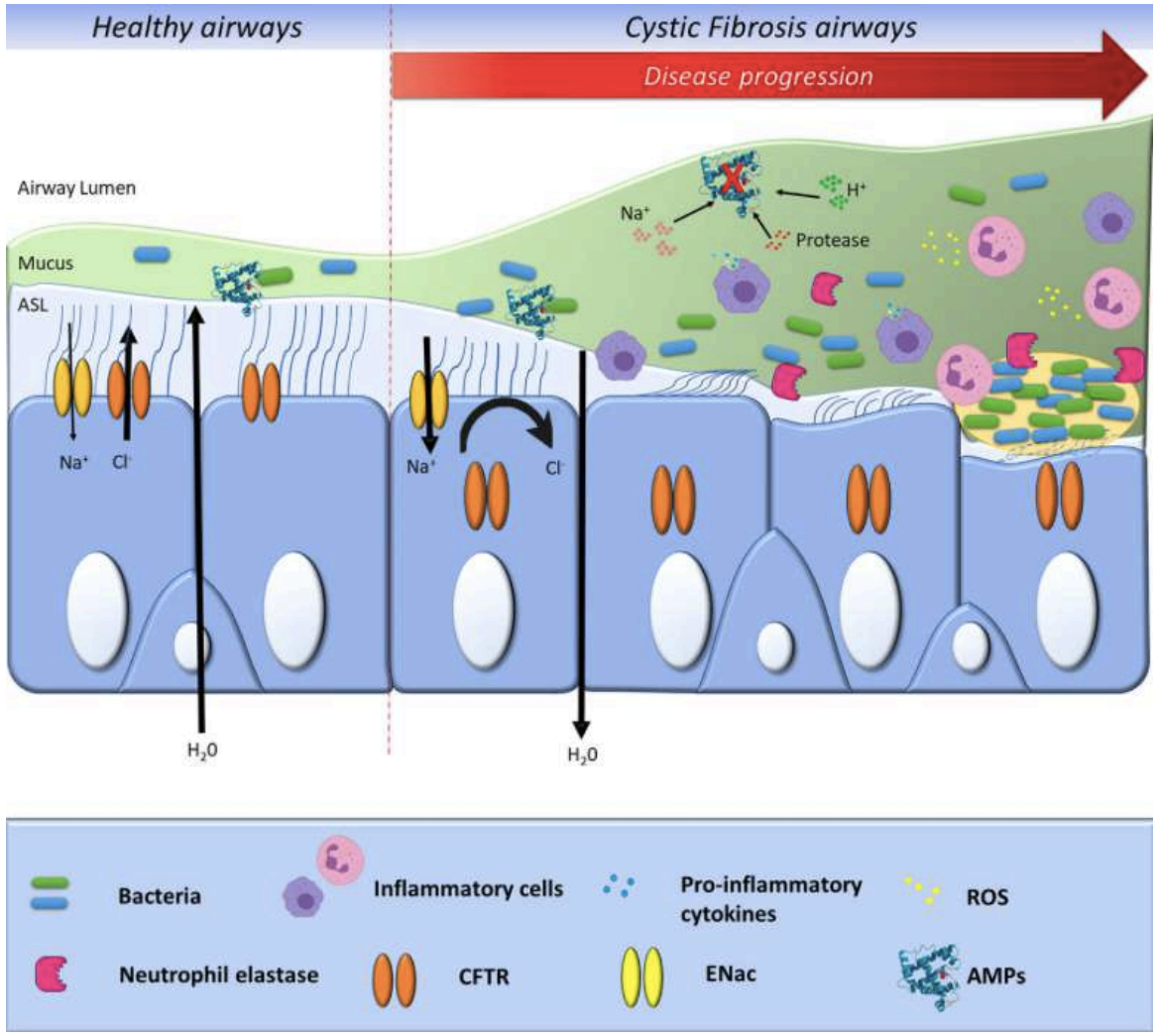
Hanssens L 2021

Mucoviscidose = maladie multi-organique et multi-systémique



Fonseca C 2020

L'atteinte pulmonaire conditionne toujours le pronostic



Mutations du gène CFTR

↓

Absence ou dysfonction de la protéine CFTR

↓

Hyper-absorption de Na^+
Défaut de sécrétion de Cl^-
Défaut de sécrétion de HCO_3^-

↓

Déshydratation du liquide de surface
Hyperviscosité du mucus
Obstruction

↕

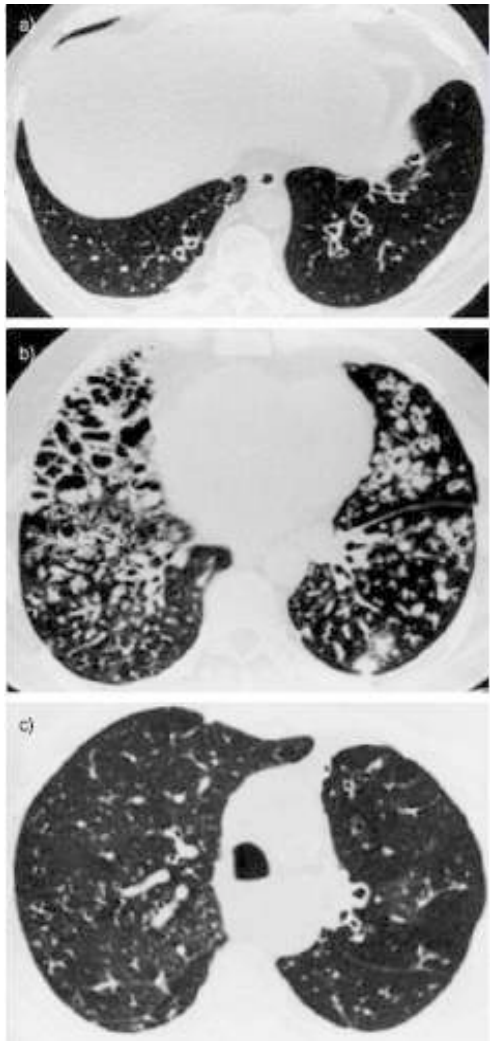
Infection Exacerbations ↔ Inflammation

↓

Bronchectasies

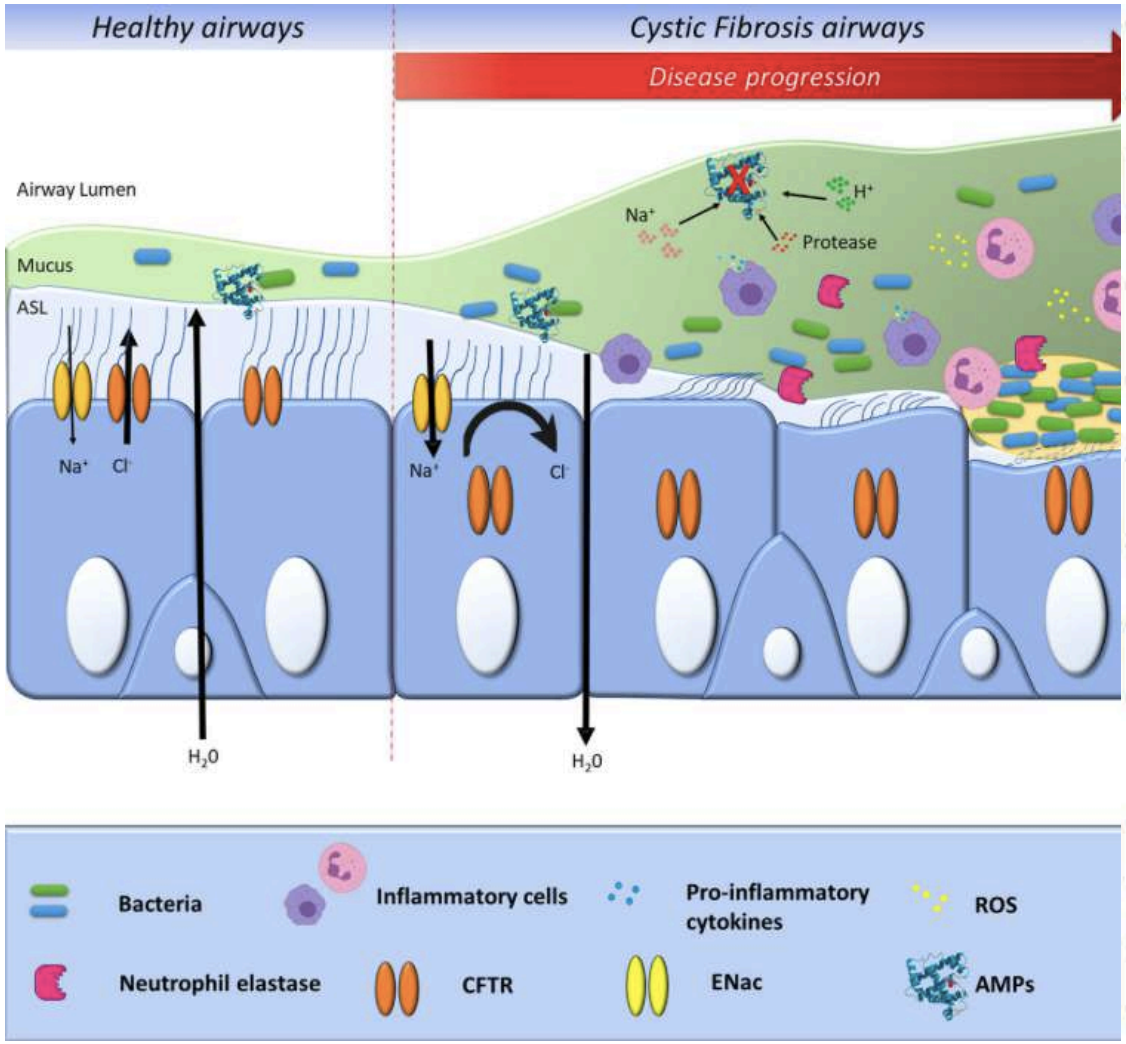
↓

Insuffisance respiratoire



Mitri C 2020

L'atteinte pulmonaire conditionne toujours le pronostic



Mutations du gène CFTR → Absence ou dysfonction de la protéine CFTR → Hyper-absorption de Na^+, Défaut de sécrétion de Cl^-, Défaut de sécrétion de HCO_3^- → Déshydratation du liquide de surface, Hyperviscosité du mucus, Obstruction → Infection, Exacerbations ⇄ Inflammation → Bronchectasies → Insuffisance respiratoire

Thérapie génique → Mutations du gène CFTR

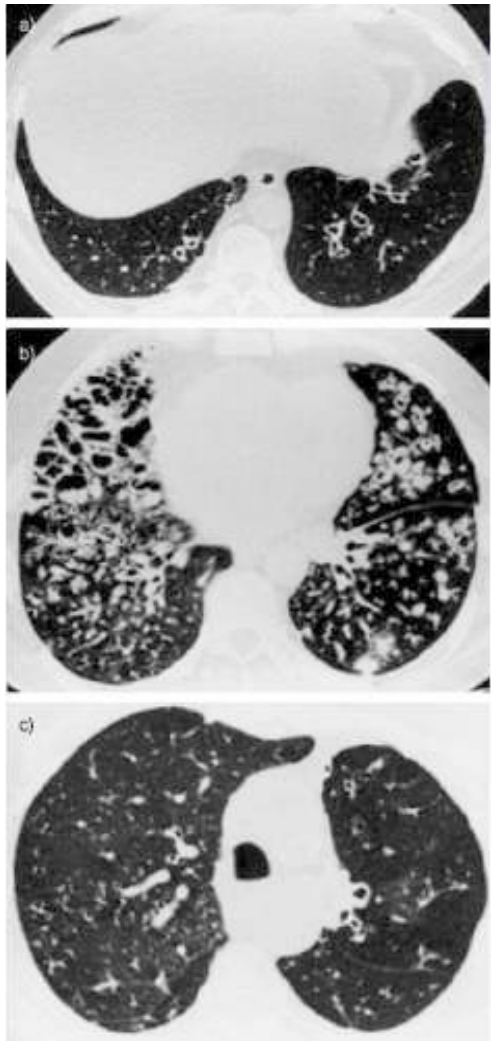
Thérapie protéique, Modulateurs → Absence ou dysfonction de la protéine CFTR

Bloqueurs ENaC, Activateurs canaux Cl^- non CFTR → Hyper-absorption de Na^+, Défaut de sécrétion de Cl^-, Défaut de sécrétion de HCO_3^-

Kinésithérapie, Mucolytiques → Déshydratation du liquide de surface, Hyperviscosité du mucus, Obstruction

Anti-inflammatoires, Anti-infectieux, Antibiotiques → Inflammation

Transplantation pulmonaire → Insuffisance respiratoire

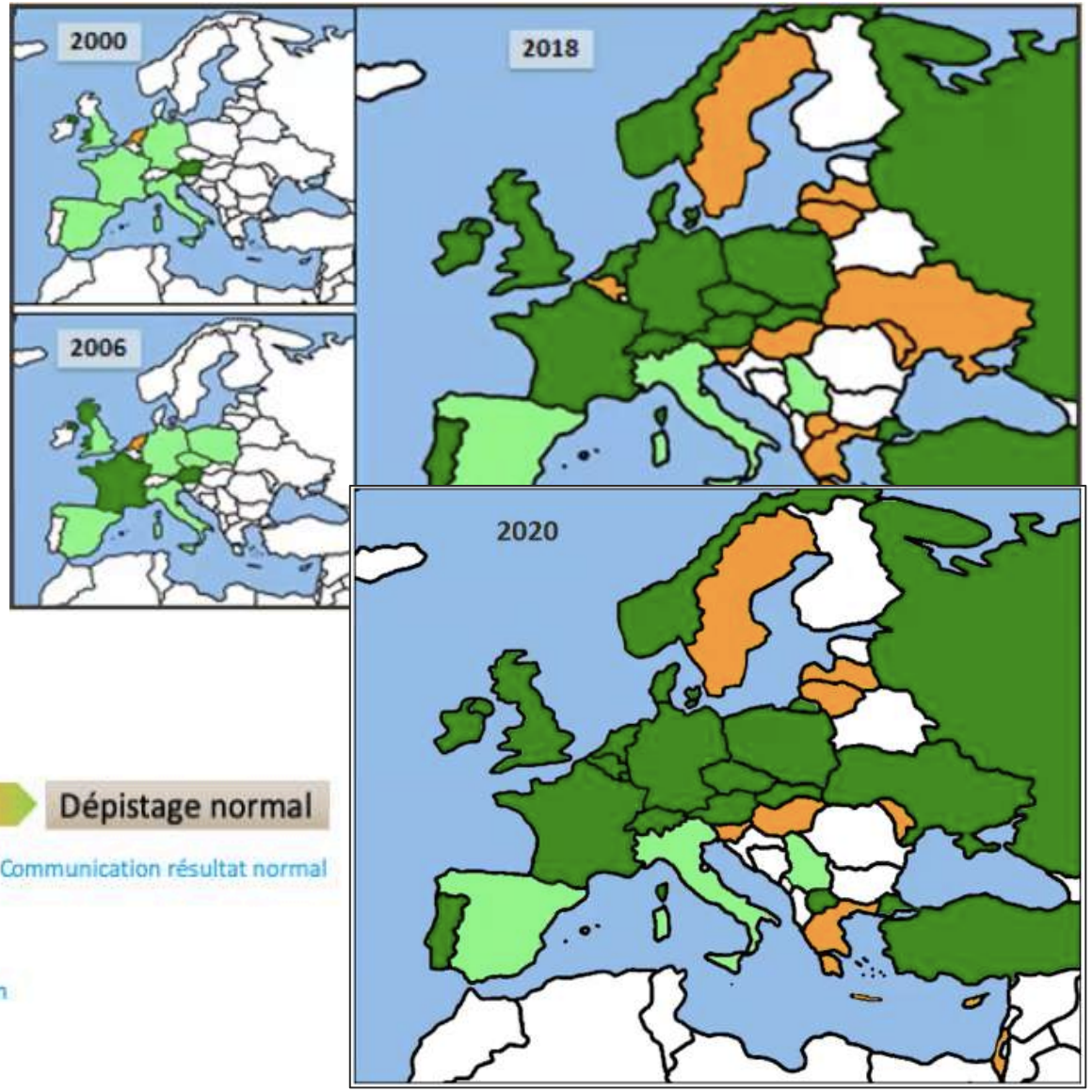


Mitri C 2020

Le diagnostic précoce permet une prise en charge précoce

H.U.B

Diagnostic précoce grâce au dépistage néonatal



Prélèvement J3

Dosage IRT

< p99

≥ p99 IRT Haut

≥ p99,9 IRT Ultra-Haut

Demande 2ème prélèvement à J21

Prélèvement J21

Transfer Ech. Labo Génétique

Test génétique

0 Mutation

2ème Dosage IRT

Dépistage normal

≤ p99 Communication résultat normal

0 Mutation

1-2 Mutations

> p99

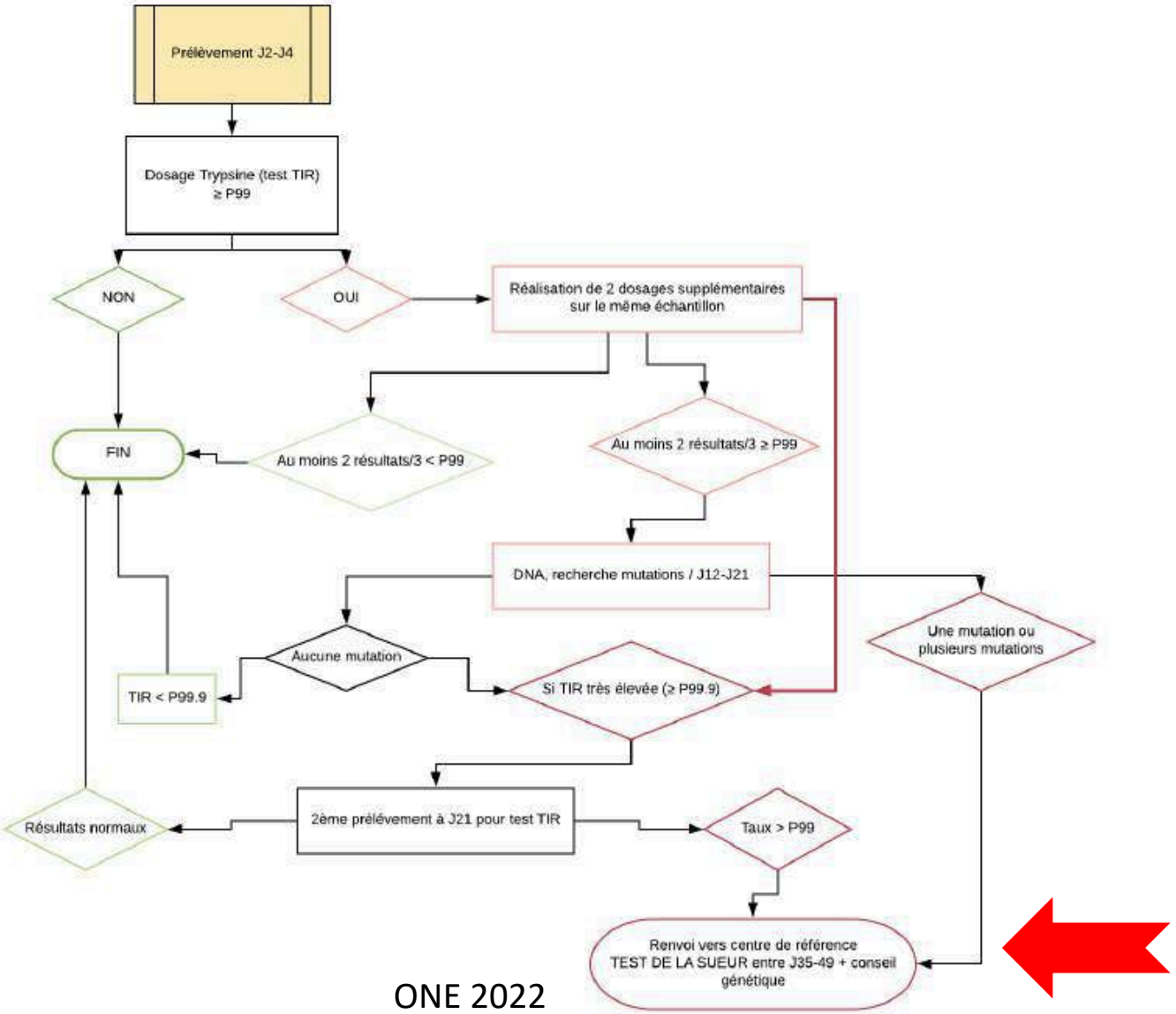
Appel après test génétique

Appel après test dosage test anormal sans mutation

Dépistage normal

Centre de référence Test Sueur

Diagnostic précoce grâce au dépistage néonatal



ONE 2022

Résultats du diagnostic néonatal de la mucoviscidose en FW-B

	2020		2021	
	nbre	Proportions	nbre	Proportions
Nombre d'enfants dépistés[2]	**53.985**		**55.450**	
Nombre de test génétique demandés	652	1,2% Du total des enfants	562	1,0% Du total des enfants
Nombre de contrôle à J21 demandés	82	0,2% Du total des enfants	91	0,2% Du total des enfants
Nombre contrôle J21 non reçus	4		7	
Analyses génétiques positives	39	6,0% Des analyses génétiques	52	9,3% Des analyses génétiques
Nombre d'enfants référés vers un centre pour un test de la sueur	42	0,1% Du total des enfants	54	0,1% Du total des enfants
Perdus de vue	1		1	

ONE 2022

Résultats du diagnostic néonatal de la mucoviscidose en FW-B

	2020		2021	
Retours reçus après test de la sueur :	41		53	
Cas confirmés : IRT J21 élevé ; test sueur positif ; et pas de mutation parmi les 12	2	24,4%	1	20,8%
Cas confirmés : test sueur positif et mutation génétique identifiée	8		10	
Situations non concluantes (CFSPID)	5	12,2%	5	9,4%
Porteurs sains : 1 mutation (parmi les 12) et test sueur négatif	22	53,7%	24	45,3%
Faux positifs : pas de mutation génétique, IRT élevé, test sueur négatif	4	9,8%	13	24,5%
		100%		*100%*

ONE 2022

Dépistage néonatal de la mucoviscidose -> diagnostic des CFSPID

ELSEVIER

Journal of Cystic Fibrosis 14 (2015) 706 – 713

Journal of Cystic Fibrosis

www.elsevier.com/locate/jcf

Original Article

CrossMark

Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening

A. Munck [a,b], S.J. Mayell [c], V. Winters [d], A. Shawcross [c], N. Derichs [e], R. Parad [f,g], J. Barben [h], K.W. Southern [c,d,*]

[a] *Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant, Paris, France*
[b] *Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré, CF Center, Université Paris 7, Paris, France*
[c] *Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK*
[d] *University of Liverpool, Liverpool, UK*
[e] *Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany*
[f] *Harvard Medical School, Boston, USA*
[g] *Brigham and Women's Hospital, Boston, USA*
[h] *Children's Hospital, St. Gallen, Switzerland*

Dépistage néonatal de la mucoviscidose -> diagnostic des CFSPID

Definitions of CRMS, CFSPID and the global harmonised designation CRMS/CFSPID

	Newborn screen	AND	OR
CRMS (USA) [8]	Asymptomatic infants with raised IRT	Persistently intermediate sweat chloride[#] and fewer than two CFTR mutations	Normal sweat chloride (<30 mmol·L^{-1}) and two CFTR mutations with zero or one CF causing
CFSPID (Europe) [2]	Asymptomatic infants with raised IRT	Intermediate sweat chloride (30–59 mmol·L^{-1}) and zero or one CFTR mutations	Normal sweat chloride (<30 mmol·L^{-1}) and two CFTR mutations, at least one of which has unclear phenotypic consequences
CRMS/CFSPID [3, 4, 11]	Infants with a positive newborn screening test	Intermediate sweat chloride (30–59 mmol·L^{-1}) and zero or one CFTR variants[¶]	Normal sweat chloride (<30 mmol·L^{-1}) and two CFTR variants with zero or one CF causing variants

[#]: 30–59 mmol·L^{-1} if <6 months or 40–59 mmol·L^{-1} if ≥6 months; [¶]: the term CFTR "variant" is now preferred to "mutation", which was used originally [3]. Reproduced and modified from [5].

Munck A 2020, Sinha A 2021

Dépistage néonatal de la mucoviscidose -> diagnostic des CFSPID

Journal of Cystic Fibrosis 20 (2021) 810–819

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf

Original Article

Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID)

Jürg Barben[a,*], Carlo Castellani[b], Anne Munck[c], Jane C. Davies[d,e], Karin M. de Winter–de Groot[f], Silvia Gartner[g], Nataliya Kashirskaya[h], Barry Linnane[i], Sarah J Mayell[j], Susanna McColley[k], Chee Y. Ooi[l,m], Marijke Proesmans[n], Clement L. Ren[o], Danieli Salinas[p], Dorota Sands[q], Isabelle Sermet-Gaudelus[r], Olaf Sommerburg[s], Kevin W Southern[t], For the European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG)

Dépistage néonatal de la mucoviscidose -> diagnostic des CFSPID

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) e23–e27

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf

Short Communication

When CFSPID becomes CF

Daniella Ginsburg[a,*], Choo Phei Wee[a], Maria Carmen Reyes[a], John J. Brewington[b,c], Danieli B. Salinas[a]

[a] Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, Children's Hospital Los Angeles, Keck School of Medicine, University of Southern California, 4650 Sunset Blvd, MS 83, Los Angeles, California, USA
[b] Division of Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA
[c] Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 November 2020
Revised 7 April 2021
Accepted 21 June 2021
Available online 29 October 2021

Keywords:
Diagnosis
CRMS
CFSPID
newborn screening
sweat chloride
reclassification

ABSTRACT

There has been a growing number of infants identified as CRMS/CFSPID in countries applying genetic testing as part of cystic fibrosis (CF) newborn screening. Currently there are neither standardized protocols for follow up beyond infancy, nor established predictors to stratify this population as high or low risk of reclassification to CF or CFTR-related disorder. We report a series of 10 children who reclassified, including eight carrying *CFTR* variants of varying clinical consequence and seven with initial sweat chloride measurements <30 mmol/L. The overall increase in sweat chloride concentration was 5.8 mmol/L/year. Pseudomonas aeruginosa was isolated from respiratory cultures in five subjects, and reclassification was aided by human nasal epithelial cultures in two cases. In this center's experience, 6% of all CRMS/CFSPID referrals reclassified to CF over a 12-year period. The rate of sweat chloride increase, genotype, and CFTR functional assay can potentially be used as prognostic tools in the CRMS/CFSPID population.

© 2021 European Cystic Fibrosis Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Importance du diagnostic précoce : donc toujours y penser !

Un ou plusieurs des symptômes suivants:

Caractéristiques cliniques	Histoire familiale	Dépistage néonatal
Respiratoires: - Toux productive - Infections respiratoires - Maladie pulmonaire obstructive chronique, etc. **Gastro-intestinal:** - Iléus méconial, obstruction intestinale distale - Malnutrition - Selles grasses etc. **Génito-urinaire:** - Développement sexuel retardé - Azoospermie - Infertilité etc.	Fibrose cystique chez un frère ou une sœur	Un test positif

! Toux grasse chronique
! AN RX persistante
! Bronchectasies
! HD
! Polypose nasale

+

Une ou plusieurs des données de laboratoire suivantes:

Concentration de chlore dans la sueur	Gène de la fibrose cystique	Différence de potentiel de l'épithélium nasal
Deux valeurs élevées obtenues des jours différents >60 m Eq/l de chlore	Identification de deux mutations	Une mesure anormale

Rosenstein BJ 1998

Importance du diagnostic précoce : donc toujours y penser !

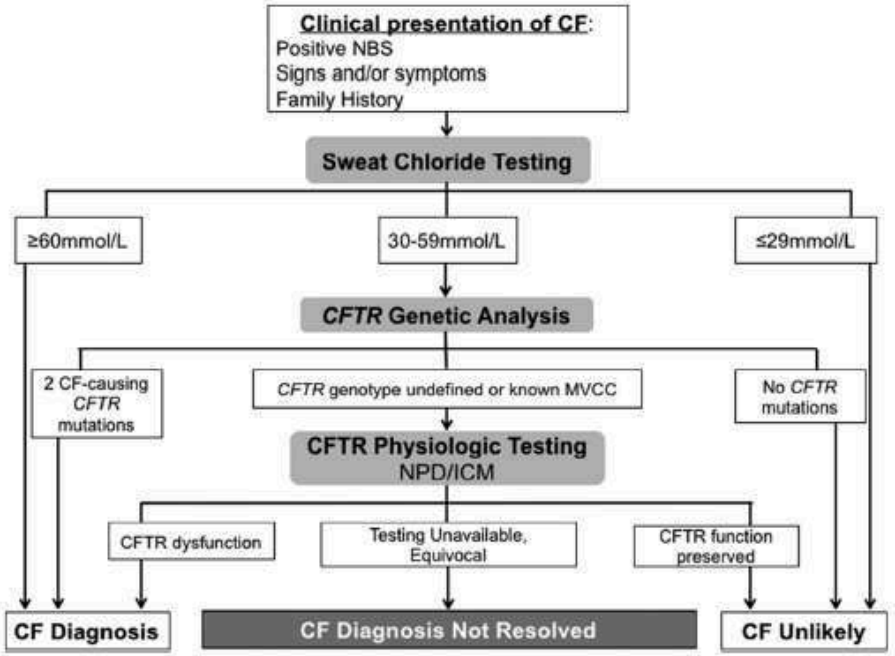


Figure. CF is diagnosed when an individual has both a clinical presentation of the disease and evidence of CFTR dysfunction. The tests of CFTR function are not always done in this order, but hierarchically to establish the diagnosis of CF, sweat chloride should be considered first, then *CFTR* genetic analysis, and then CFTR physiologic tests. All individuals diagnosed with CF should have a sweat test and a *CFTR* genetic analysis performed. Rare individuals with a sweat chloride <30 mmol/L may be considered to have CF if alternatives are excluded and the other confirmatory tests (genetic, physiologic testing) support CF. If only 1 *CFTR* variant is identified on limited analysis, further ("extended") *CFTR* testing should be performed.[22] CF is possible if both alleles possess CF-causing, undefined, or mutation of varying clinical consequence (MVCC) mutations; CF is unlikely if only non-CF-causing mutations are found. If a CF diagnosis is not resolved, CRMS/CFSPID (following NBS) or CFTR-related disorder should be considered.[9,29] Rarely, no distinct label may be appropriate but further follow-up may be warranted. In these cases, the use of "CF carrier" or the specific clinical problem should be used for characterization/labeling purposes.

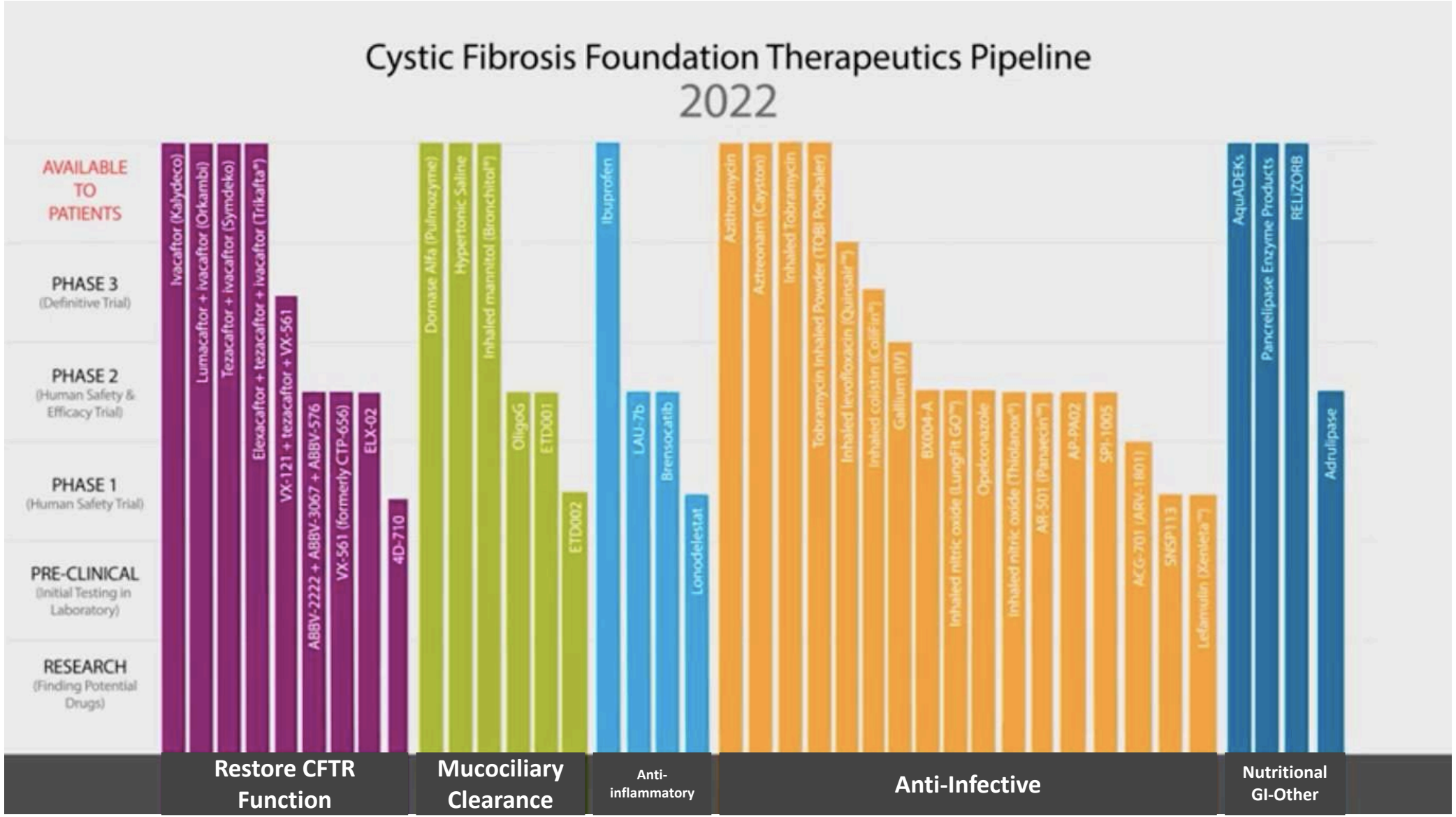
Farrell PM 2017

Progrès thérapeutiques

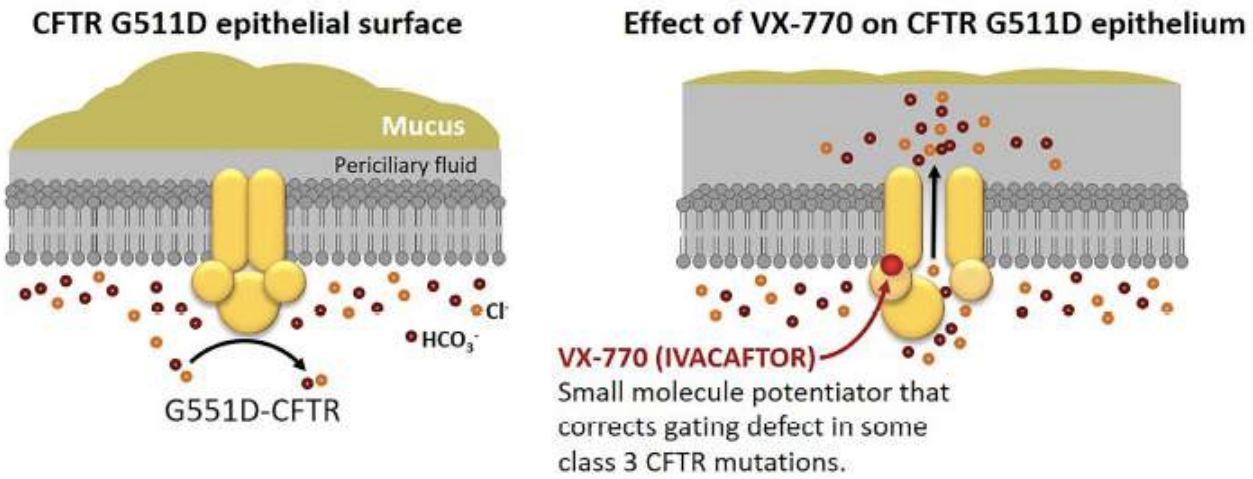
2023 = nouvelle ère thérapeutique pour les patients belges atteints de mucoviscidose !

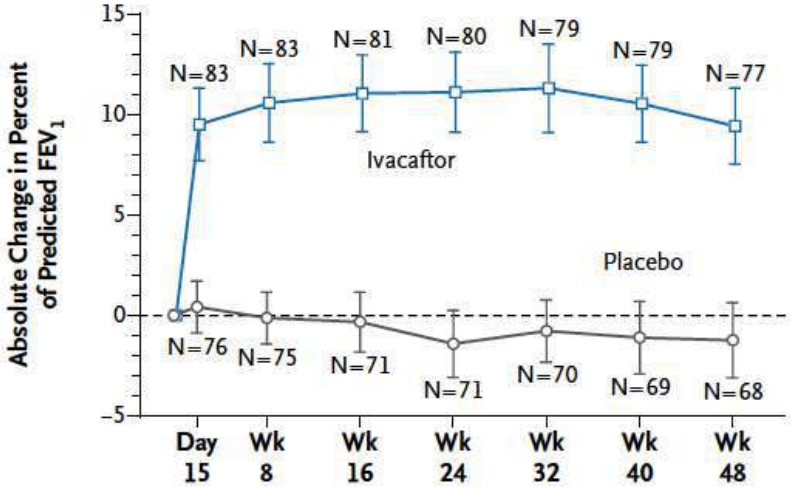
H.U.B

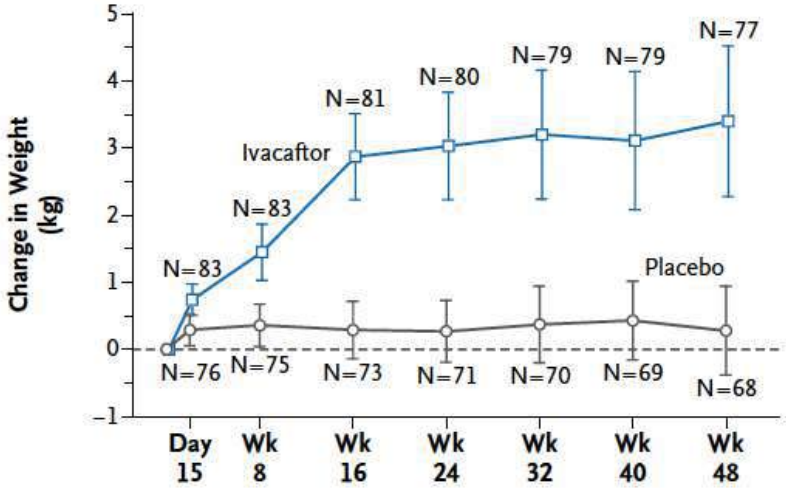
Traitements de la mucoviscidose : pipeline -> 5 axes

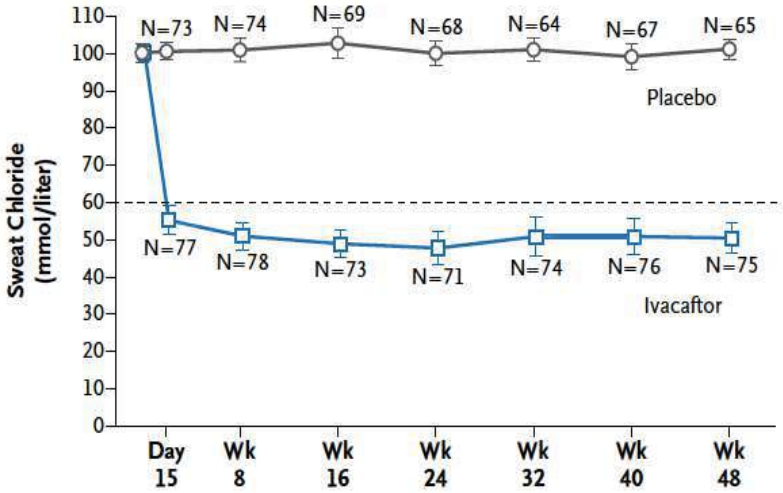


Du gène à la protéine et au traitement -> modulateurs



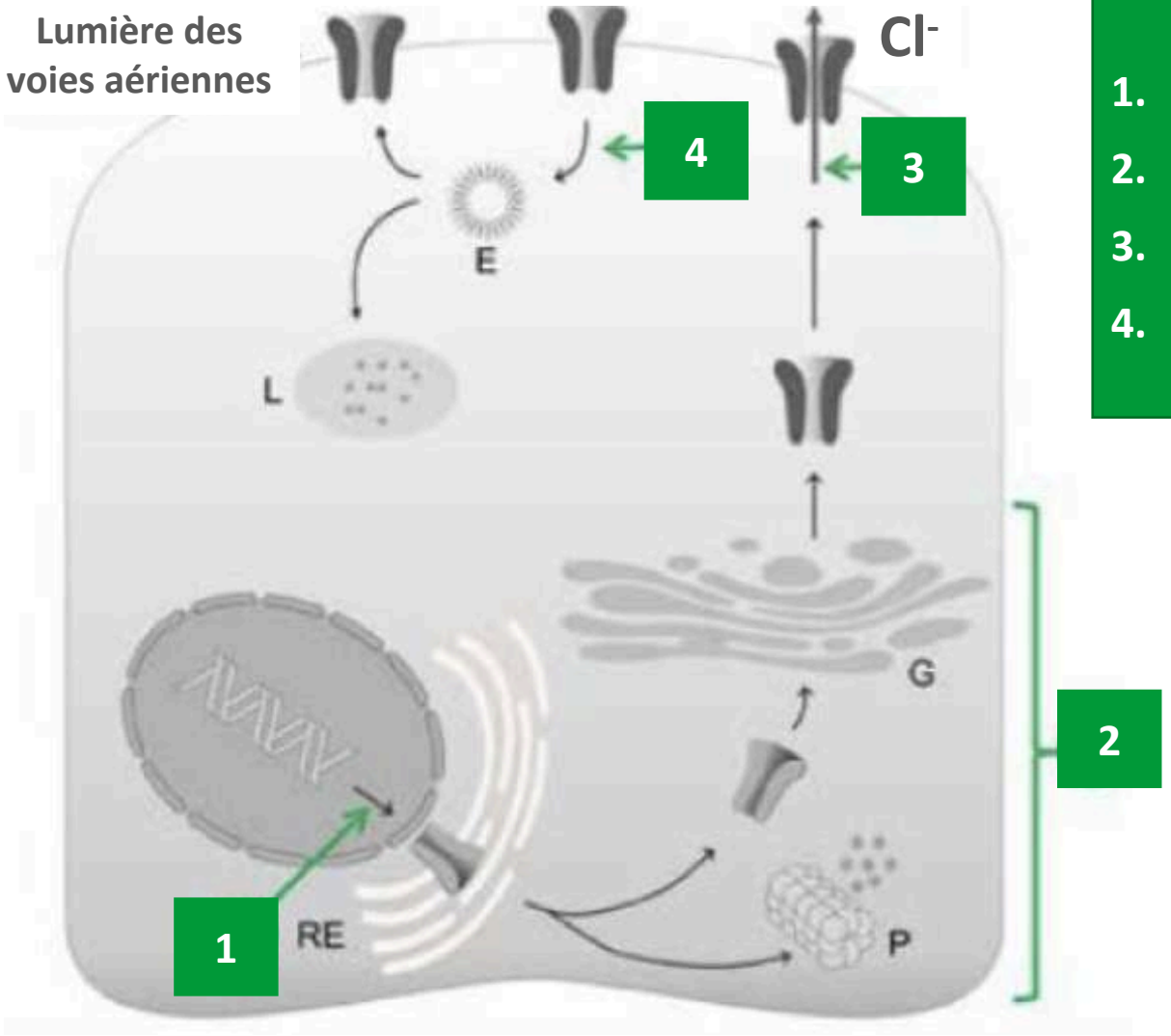






Ramsey BW 2011

Modulateurs de la protéine CFTR

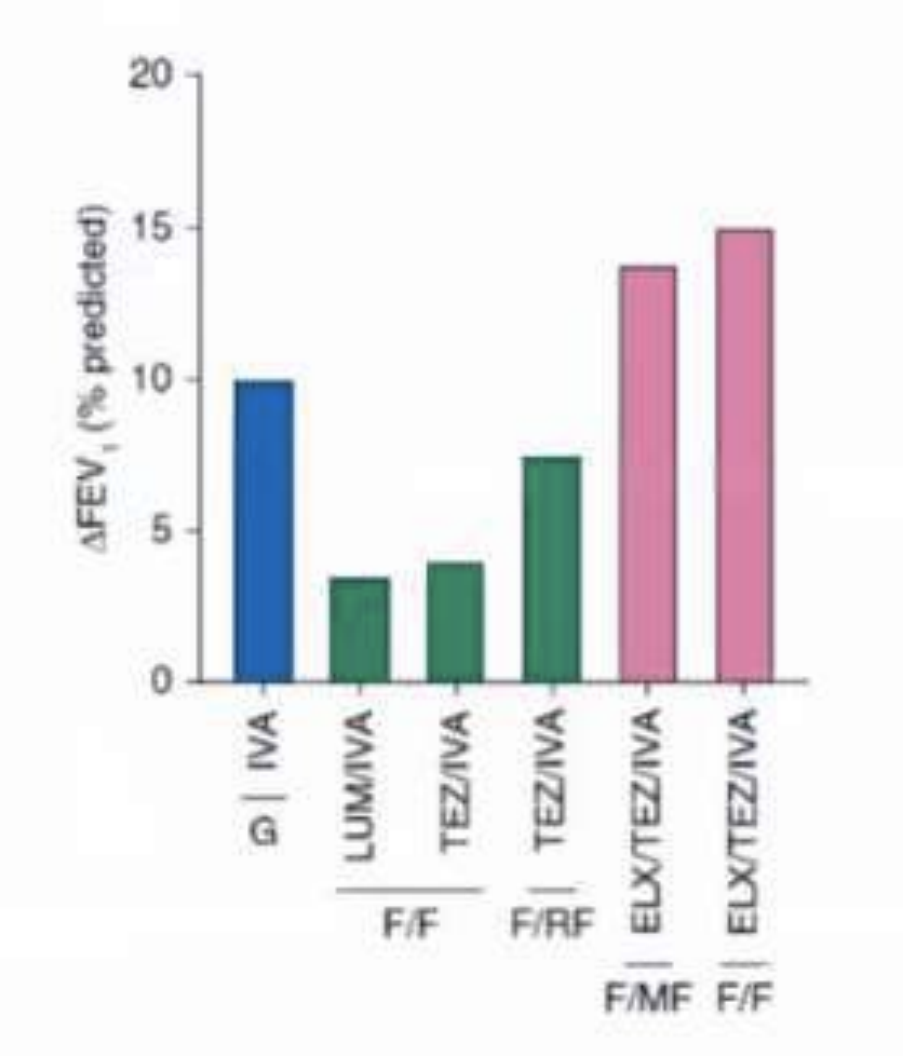


1. Amplificateurs
2. Correcteurs
3. Potentiateurs
4. Stabilisateurs

RE = réticulum endoplamique
G = appareil de Golgi
P = protéasome
E = endosome
L = lysosome

D'après Lebecque P 2019

Modulateurs = révolution -> nouvelle ère thérapeutique

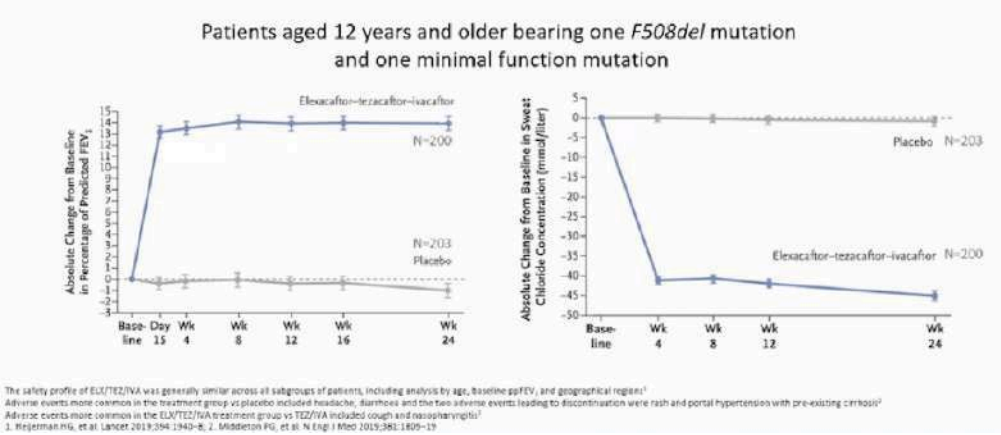


Tous

- ↓ chlore sudoral
- ↑ VEMS
- ↓ exacerbations
- ↑ qualité de vie
- ↑ poids

23 décembre 2022

Le médicament Kaftrio intégralement remboursé à partir du 1er février 2023 pour les enfants atteints de mucoviscidose de 6 à 11 ans !



The safety profile of ELX/TEZ/IVA was generally similar across all subgroups of patients, including analysis by age, baseline ppFEV1 and geographical region[1]
Adverse events more common in the treatment group vs placebo included headache, diarrhoea and the two adverse events leading to discontinuation were rash and portal hypertension with pre-existing cirrhosis[2]
Adverse events more common in the ELX/TEZ/IVA treatment group vs TEZ/IVA included cough and nasopharyngitis[2]
1. Heijerman HG, et al. Lancet 2019;394:1940–8; 2. Middleton PG, et al. N Engl J Med 2019;381:1809–19

Les modulateurs = révolution thérapeutique mais …

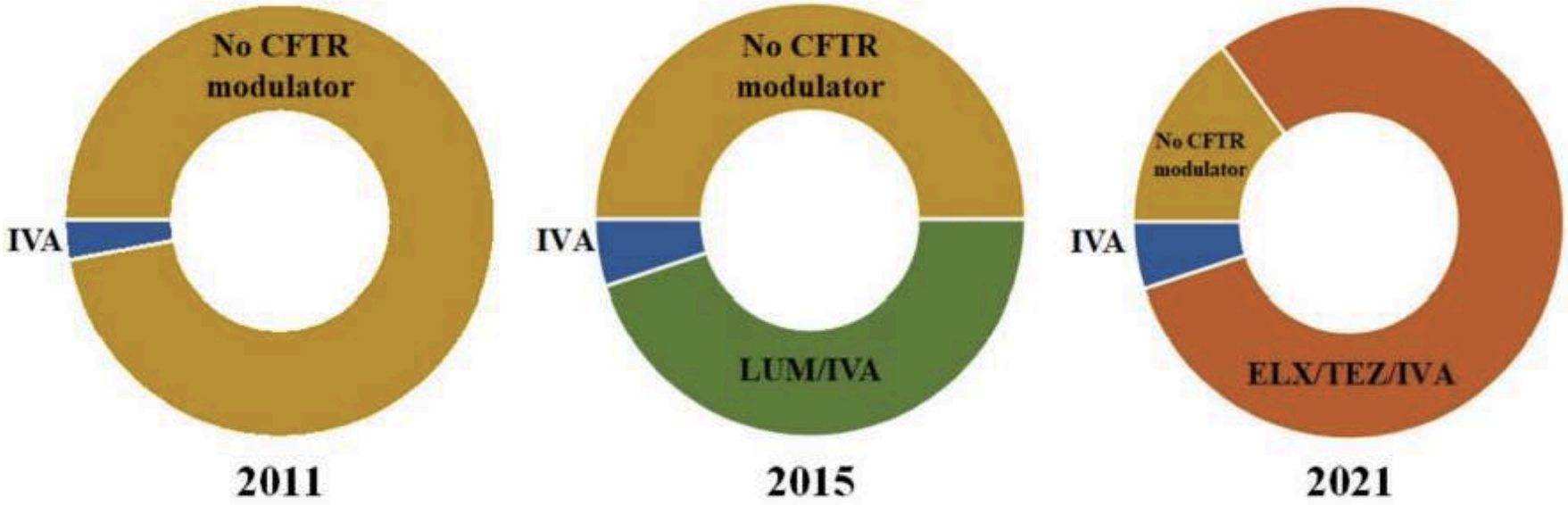
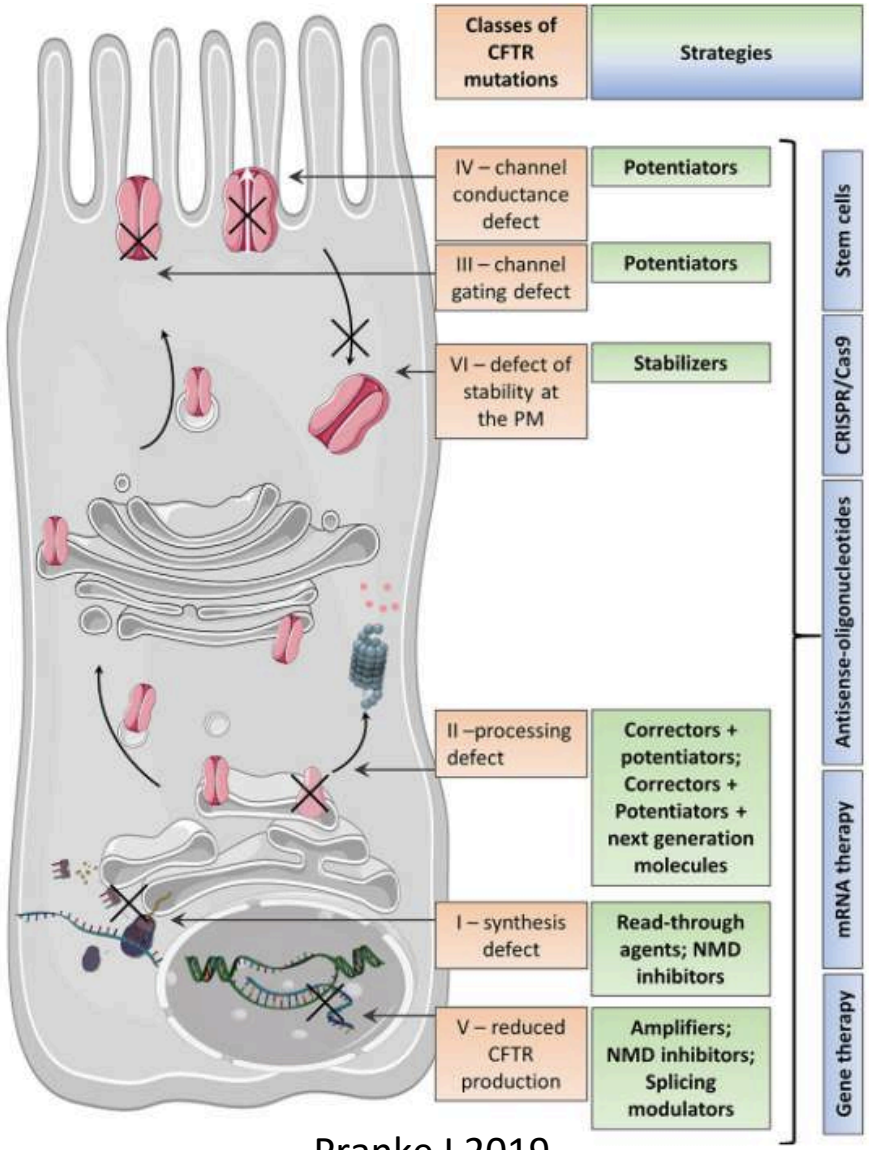


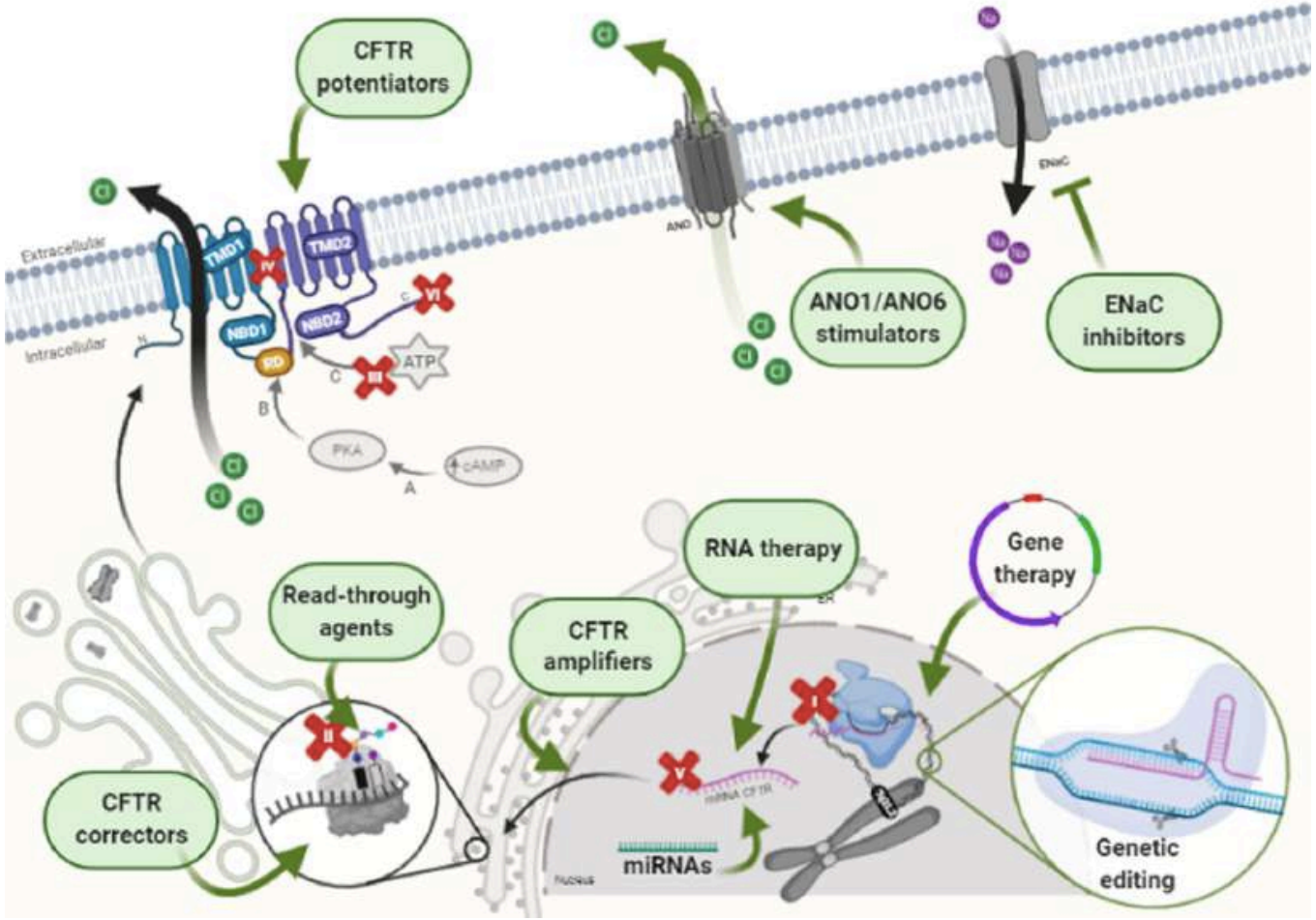
Figure 2. Proportion of the French CF population aged 12 years and older eligible for CFTR modulator therapy in 2011, 2015, and 2021 [20]. In 2011, only 3% of people with CF (pwCF) were eligible to receive a CFTR modulator (ivacaftor). In 2015, with lumacaftor–ivacaftor, half of the patient population became eligible, with 5% eligible for ivacaftor (at least one gating mutation) and 45% for lumacaftor–ivacaftor combination therapy (homozygous for the F508del mutation). By 2021, 82% were eligible for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (at least one F508del mutation). There are still 10–15% of pwCF who have no access to CFTR modulator therapy. IVA: ivacaftor; LUM: lumacaftor; ELX: elexacaftor; TEZ: tezacaftor.

Regard L 2022

Autres approches thérapeutiques



Pranke I 2019



Fonseca C 2010

Un jour, un traitement pour tous les patients ?

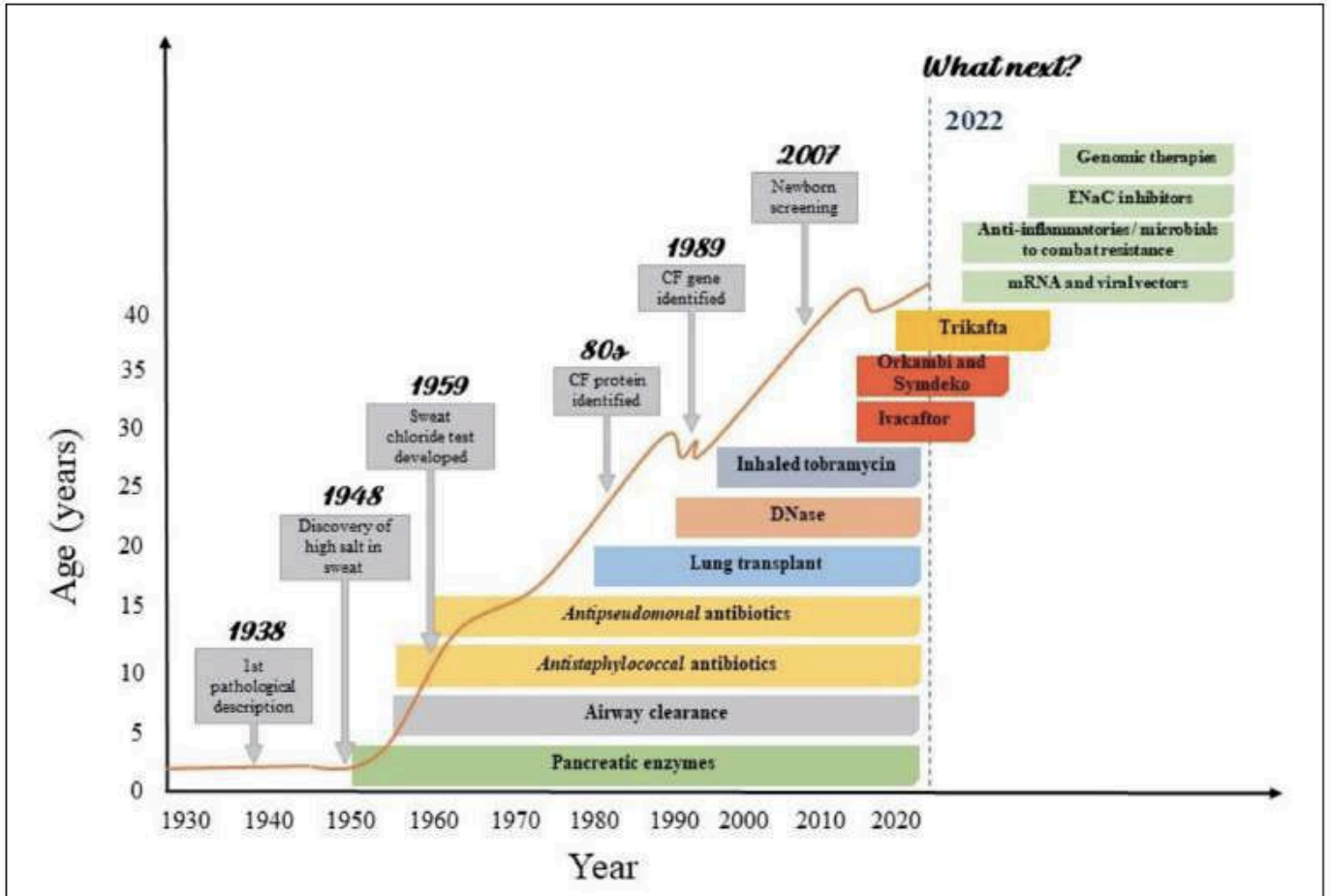
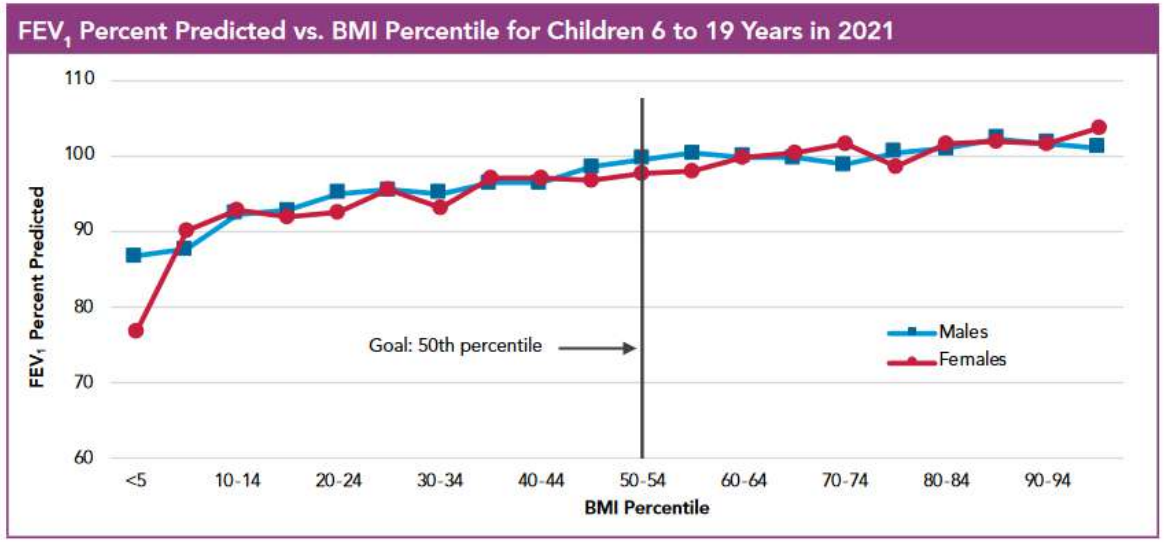
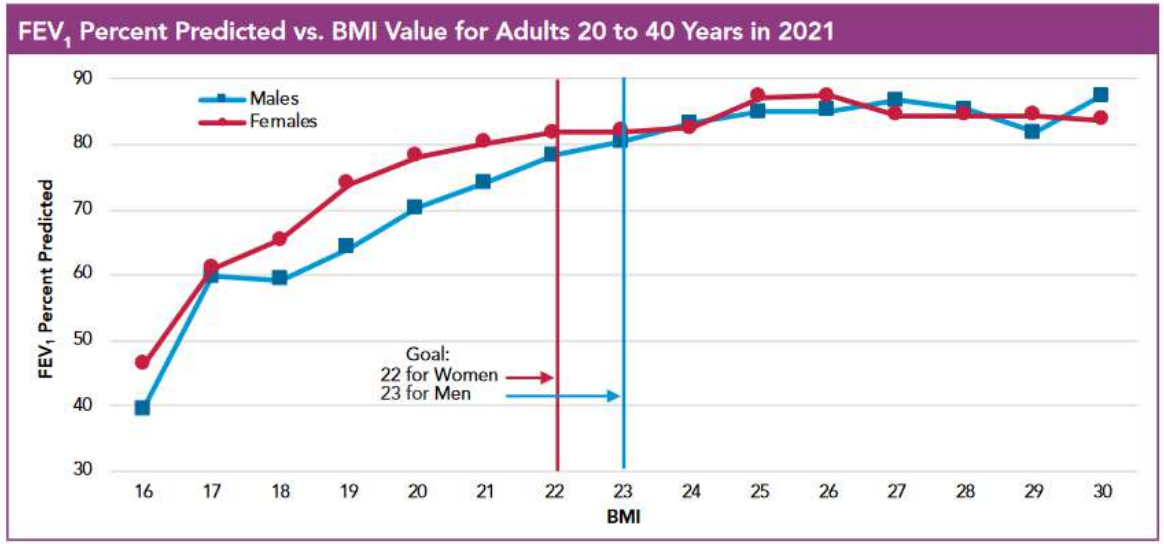


FIGURE 1 | Improvements in cystic fibrosis survival according with the advances CF care. Advances in CF care were resulted from increasing knowledge in basic sciences as genomics and proteomics. The successive advances in the understanding of the pathophysiology, symptoms and treatment achieved by basic research have made the care of patients with cystic fibrosis highly complex, involving protocols for screening, diagnosis and treatment. This has enabled significant gains in life expectancy, especially in recent decades. However, there are still many issues to be resolved in CF, which is why a great development of research with clinical repercussion is expected in the coming years.

Garcia LdCe 2022

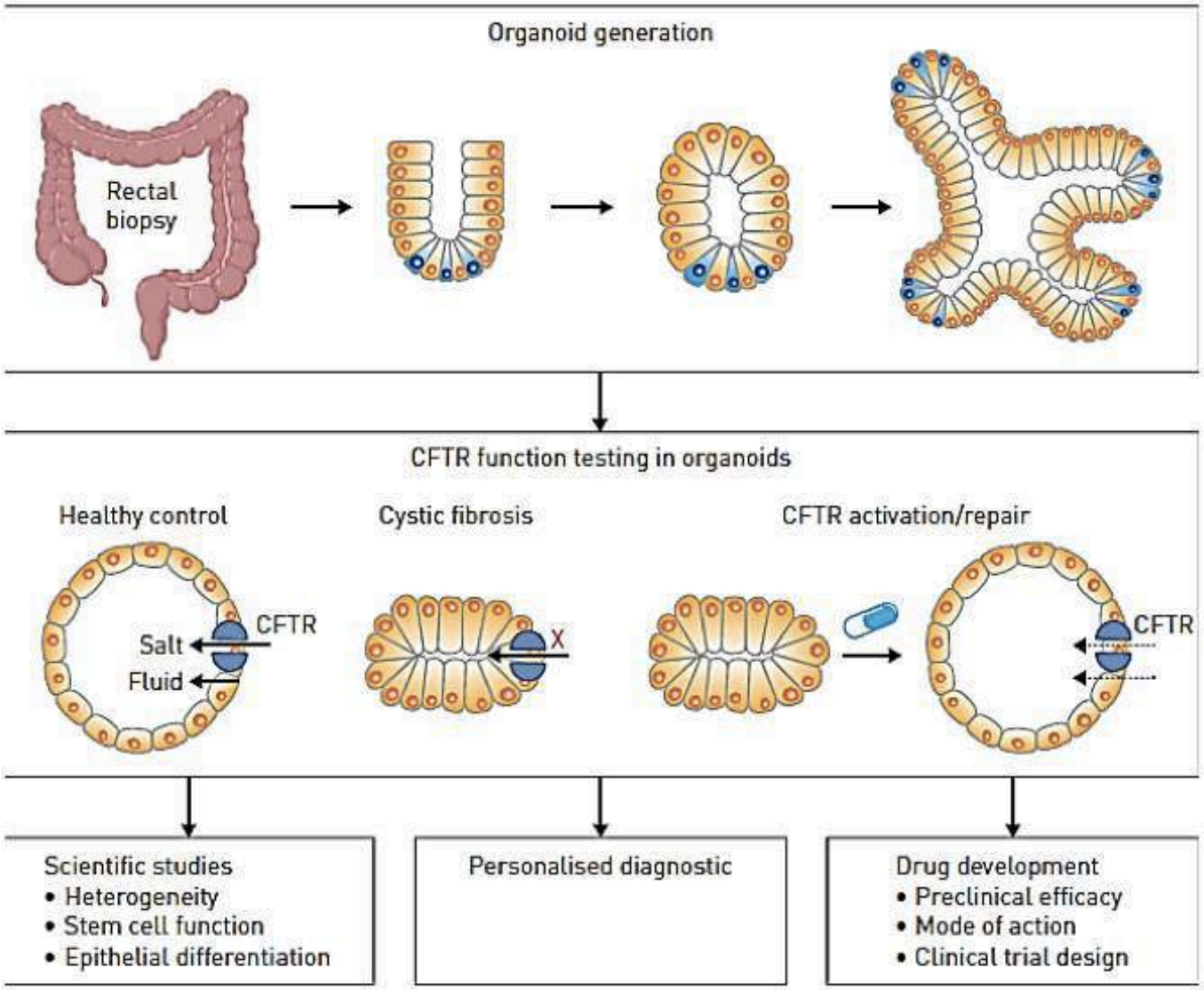
Traitements de la mucoviscidose : importance de la nutrition !





Registre américain 2021

Médecine personnalisée



Conclusions

- La mucoviscidose n'est **plus une maladie pédiatrique**
- L'**atteinte pulmonaire** conditionne toujours la qualité de vie et l'espérance de vie
- Importance d'un **diagnostic précoce** (grâce au dépistage néonatal) pour une **prise en charge précoce** (dans des centres de référence y compris CRMS/CFSPID et CFTR-RD)
- **Toujours y penser !**
- **Nouvelle ère thérapeutique < modulateurs**
- **Nouveaux défis** pour les équipes soignantes !

- ↑ Performance du **dépistage néonatal** et des **méthodes diagnostiques**
- Adaptation de la **prise en charge (nutritionnelle)** des patients sous modulateurs
- **Traitement(s) pour <u>tous</u> les patients ?**

H.U.B

Organisation des centres de référence pour la mucoviscidose et les maladies respiratoires rares

Ralph Epaud

Centre de reconnaissance et de compétence pour la mucoviscidose (CRCM)

Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares CHIC (CRMR)

UPEC Connaissance - Action | UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL VAL DE MARNE

centre de référence maladies rares

HÔPITAL INTERCOMMUNAL CRÉTEIL

Filière MUCO | CFTR

RespiRare Centre de référence des maladies respiratoires rares

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

Définition d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM)

Regroupement des **compétences** de nombreux corps professionnels dans les différentes disciplines concernées par la mucoviscidose pour soigner au mieux dans la **continuité** et dans la **globalité** les patients :

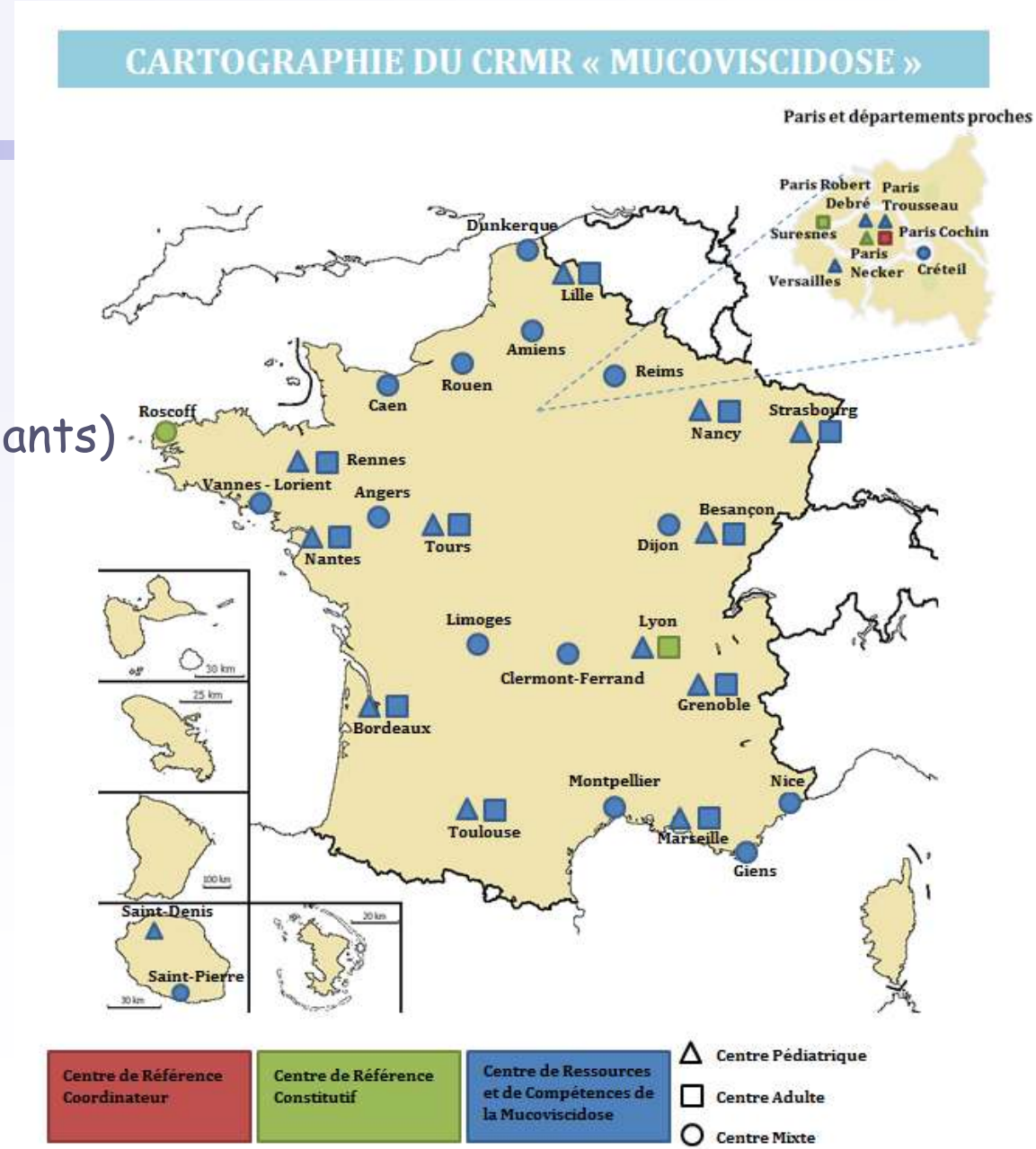
Objectif : Améliorer la durée de vie des patients et leur qualité de vie

- Pour les enfants dépistés, il s'agit du lieu où le diagnostic est confirmé puis annoncé et où le patient sera régulièrement suivi.
- Pour tous les patients, il s'agit du lieu où les choix thérapeutiques et les décisions importantes sont pris et expliqués au patient et à sa famille.
- Pour tous les intervenants et soignants, quels que soient les lieux de réalisation des soins, il s'agit du lieu de coordination des soins.

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001

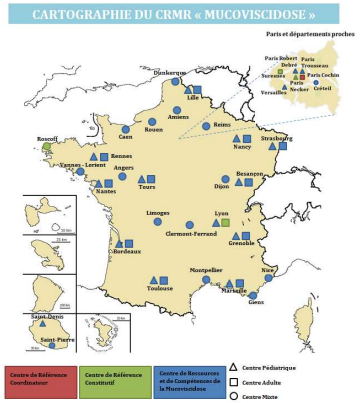
49 CRCM sur le territoire :

- 20 mixtes (adultes et enfants)
- 17 pédiatriques
- 12 adultes.



RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Les partenaires



La Société Française de la Mucoviscidose (SFM)

- Créée en 2004, à la fois la Fédération des CRCM et Société Savante
- structure de réflexion, de concertation et de proposition concernant l'organisation des soins en matière de mucoviscidose et la recherche.

www.federation-crcm.org

La Filière

- Créée en 2017
- « Réseau » national, comprenant un site coordonnateur (Cochin), plusieurs sites constitutifs (Necker, Lyon, Foch) et les 43 CRCM.
- optimiser la prise en charge de la maladie sur l'ensemble du territoire.

La Société Française de la Mucoviscidose

- Créée en 1965 et reconnue d'utilité publique en 1978
- Animée par un conseil d'administration élu (parents, patients, médecins, chercheurs) tous bénévoles.
- 4 missions de l'association (guérir, soigner, vivre mieux, sensibiliser).

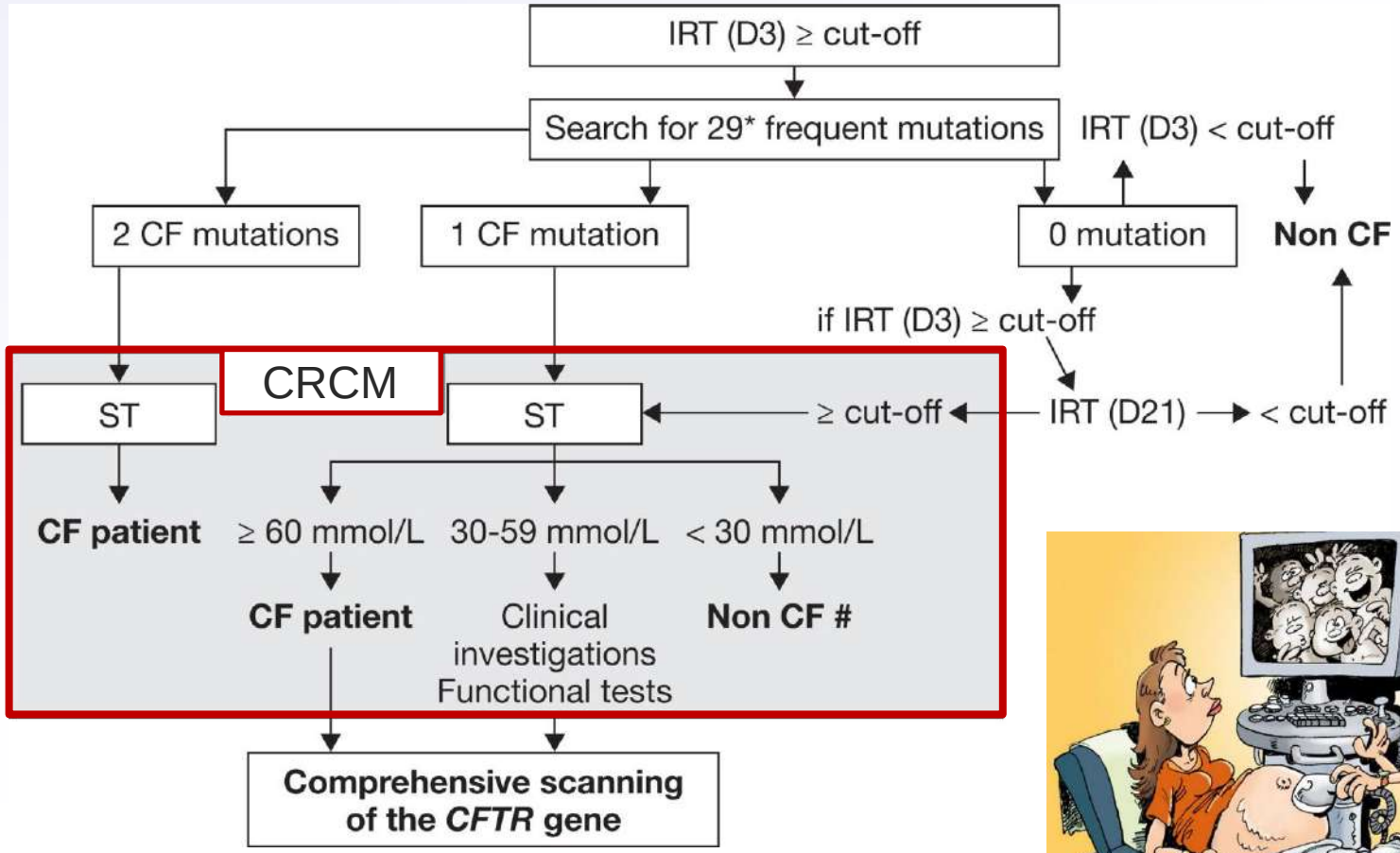
www.vaincrelamuco.org

Rôle d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

- La confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés
- Coordination des soins (réponse appropriée aux problèmes médicaux des patients 24h/ 24)
- Transition dans les centres adultes
- Education thérapeutique
- Formation pratique des différents intervenants locaux
- Formation initiale et continue des professionnels de santé concernés (participation à des congrès nationaux et internationaux, publications)
- Activité de recherche (protocoles de recherche clinique et en soins infirmiers)
- Démarche d'évaluation de l'ensemble de l'organisation

Rôle d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose : dépistage

La confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés



Coordination des soins

ELSEVIER

Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S3 – S22

Journal of Cystic Fibrosis

www.elsevier.com/locate/jcf

Review

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre

Steven Conway [a,*], Ian M. Balfour-Lynn [b], Karleen De Rijcke [c], Pavel Drevinek [d,e,f], Juliet Foweraker [g], Trudy Havermans [h], Harry Heijerman [i], Louise Lannefors [j], Anders Lindblad [k], Milan Macek [l,m], Sue Madge [n], Maeve Moran [o], Lisa Morrison [p], Alison Morton [q], Jacquelien Noordhoek [r], Dorota Sands [s], Anneke Vertommen [t], Daniel Peckham [u]

Une équipe pluridisciplinaire de médecins, infirmiers, diététiciennes, psychologues, assistants sociaux

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001

Coordination des soins

- Pneumologue ou pneumopédiatre
- Microbiologiste
- Infirmièr(e) clinicien(ne) spécialiste
- Kinésithérapeute spécialiste
- Diététicienn(e) spécialiste
- Psychologue
- Assistant(e) social(e)
- Pharmacien
- Généticien clinique
- Secrétaire
- ARC ou Tech

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001
ECFS standard of care, Conway, 2014

Coordination des soins

ETP recommandé par patients en pédiatrie

Nombre patients	50 patients	150 patients	≥250 patients[b]
Médecin	0,8	1,5	2,5
Infirmière coordinatrice	2	3	4
Kinésithérapeute	2	3	4
Diététicienne	0.5	1	1.5
Psychologue	0.5	1	1.5
Assistant social	0.5	1	1
Pharmacien	0.5	1	1
Secrétaire	0.5	1	2
ARC	0.4	0.8	1

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001
ECFS standard of care, Conway, 2014

Coordination des soins

ETP recommandé par patients adulte

Nombre patients	100 patients	200 patients	≥250 patients[b]
Médecin	0,8	1,5	2,5
Infirmière coordinatrice	2	3	5
Kinésithérapeute	2	4	6
Diététicienne	0.5	1	2
Psychologue	0.5	1	2
Assistant social	0.5	1	2
Pharmacien	0.5	1	1
Secrétaire	0.5	1	2
ARC	0.4	0.8	1

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001
ECFS standard of care, Conway, 2014

Coordination des soins

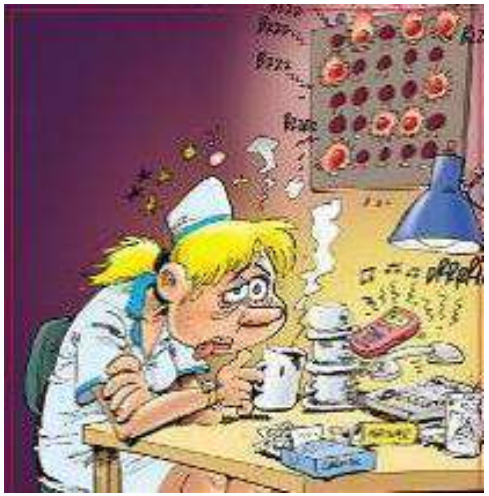
ETP centre mixte Créteil

Nombre patients	150 patients + > 500 maladies respiratoires rares
Médecin	3,5
Infirmière coordinatrice	3
Kinésithérapeute	1
Diététicienne	0,5
Psychologue	0,5
Assistant social	0,5
Secrétaire	2
ARC	0,5
EAPA Activité Physique Adaptée	1

Circulaire du Ministère de l'emploi et de la solidarité – 22 octobre 2001
ECFS standard of care, Conway, 2014

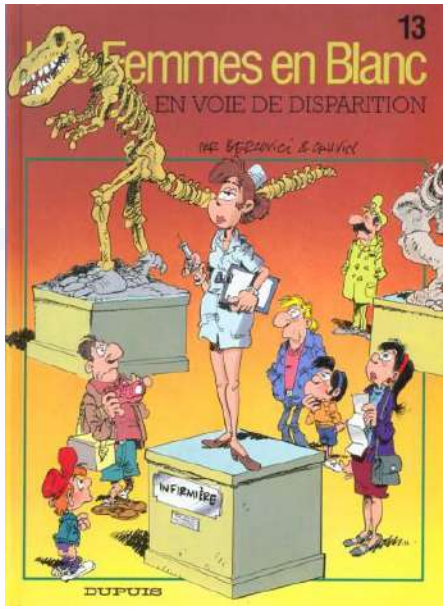
Coordination des soins

- Programmation HDJ, Consultation
- Codage (BAMARA, REGISTRE, ORBIS)
- Education, conseil et support psychosocial, notamment lors de :
  - ✓ Annonce du diagnostic
  - ✓ Première admission à l'hôpital
  - ✓ Première cure intraveineuse
  - ✓ Annonce du diagnostic secondaire (diabète)
  - ✓ Education thérapeutique
  - ✓ Passage chez les adultes /changement de centre
  - ✓ Maternité/paternité
  - ✓ Transplantation



- Conseils et éducation au domicile (cure IV, nébulisation, nutrition entérale, VNI)
- Conseils et éducation de l'entourage (nourrice, école, collectivités, travail)
- Lien entre le patient et la famille, les soins primaires, les administrations, l'hôpital
- Enseignements et conseils des autres professionnels

Coordination des soins



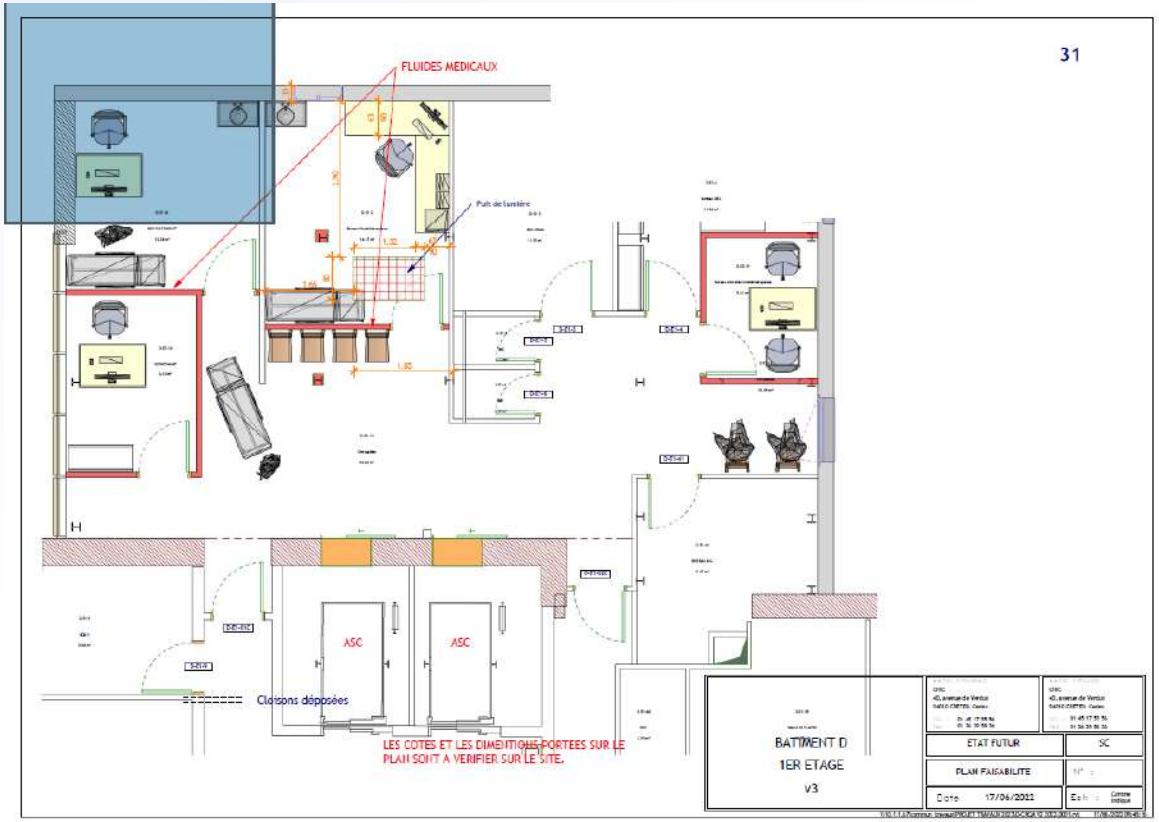
Pour optimiser le bon fonctionnement de cette équipe, deux membres ont un rôle fondamental

- Le coordinateur(trice)
  - ✓ Le plus souvent un infirmier.
  - ✓ Organise les consultations, les hospitalisations, les cures IV à domicile.
  - ✓ Présent pour de nombreux conseils/problèmes liés à la mucoviscidose.

- Le médecin référent(e)
  - ✓ Même si de nombreux spécialistes sont amenés à prendre en charge différents aspects de la maladie, il a une vision globale du patient.
  - ✓ Pédiatre pneumologue ou en gastro-entérologue dans les centre pédiatrique
  - ✓ Pneumologue dans la majorité des cas, ou d'un spécialiste de médecine interne pour les centres adultes

Coordination des soins : les locaux

Doit se faire dans des locaux adaptés
(espace, hygiène, aération, équipements)



RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Education thérapeutique

Asthme de l'enfant et l'adolescent :

2 ide (233 h)

2 EAPA

4 pneumo / allergo – pédiatre

1 interne

CMRR :

Mucoviscidose, DCP, DBP :

2 IDEC

1 IDE

2 médecins

1 EAPA

1 diététicienne

1 Kiné

1 Psy

6 Programmes d'éducation thérapeutique

Enfant drépanocytaire jusqu'à la transition

1 IDEC

1 IDE (167 h)

4 pédiatres

2 psychologues

1 EAPA

Diabète de type 1

2 médecins

1 IDE (146h)

1 diététicienne

1 psychologue

1 EAPA

RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Education thérapeutique

CMRR

Mucoviscidose, DCP, DBP :

2 IDEC

1 IDE

2 médecins

1 EAPA

1 diététicienne

1 Kiné

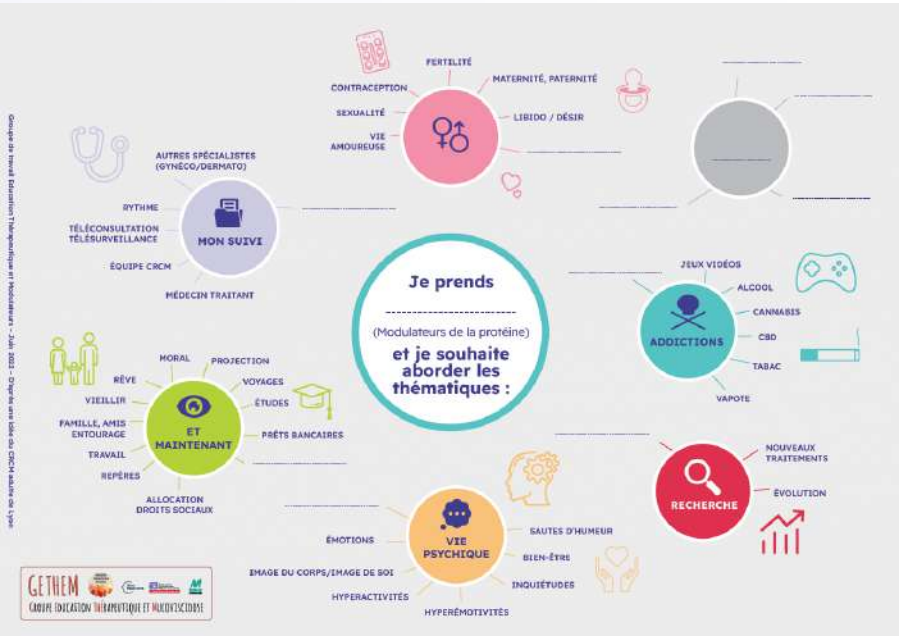
1 Psy

Education thérapeutique

Les thèmes abordés

- La physiopathologie de la maladie et la prise en charge
  - ✓ L'atteinte respiratoires haute et basse: exacerbation pulmonaire, kinésithérapie et drainage autogène, EFR …
  - ✓ L'atteinte digestifs (alimentation, prise des traitements, diabète …)
  - ✓ L'hygiène
  - ✓ Génétique et fertilité
- Ateliers phares
  - ✓ Sport – séances collectives selon les classes d'âge (3-6 ans, 8-12ans …)
  - ✓ Réhabilitation à l'effort – séances individuelles et collectives
  - ✓ Transition du service pédiatrique au service adulte
- Stimulab :
  - ✓ Plateforme de santé sécurisée
  - ✓ Consultations, ateliers d'ETP et du sport collectifs ou individuels
- Collaboration avec le GETHEM (Groupe d'ETP Mucoviscidose national)
- Collaboration avec le CMRR de Trousseau et la Filière RespiFil

Education thérapeutique



HÔPITAL INTERCOMMUNAL CRÉTEIL

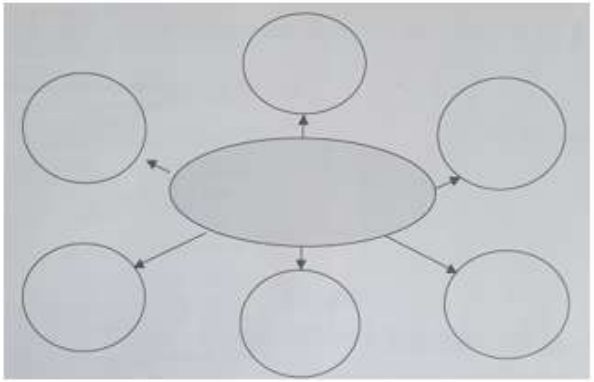
HÔPITAUX CONFLUENCE

BEP ADO CMRR

NOM/ PRENOM:
Date
Age :
Fait par :

1. Pourquoi es-tu suivi au CMRR ? Depuis combien de temps ? Comment as-tu appris ta maladie ?
2. As- tu d'autres problèmes de santé ?
3. Comment la maladie se manifeste-t-elle chez toi ? Quels sont tes symptômes ?
4. As-tu des difficultés au quotidien (sommeil, repas, activités ...)? As-tu trouvé une solution pour que la gêne soit moins importante ?
5. Selon toi, que dois-tu faire pour que ton état de santé reste le plus stable possible ? Le fais-tu au quotidien ?
6. Quel est l'impact de ces actions sur ton état de santé ?
7. Connais-tu la différence entre activité physique et sport ? Quelles sont tes activités, à quelle fréquence les pratiques-tu ? Comment te sens-tu lorsque tu les pratiques (essoufflement, douleur) ?
8. Est-ce que tu sais ce que ça veut dire une alimentation équilibrée ? Est-ce que tu fais attention à ce que tu bois ?
9. Selon toi, est-ce qu'il a des choses que tu fais dans ta vie et qui peuvent être mauvaise pour ta santé ?(tabac ,alcool...)
10. Où vis-tu et avec qui ? En quelle classe es –tu ?
11. Est-ce que les personnes qui t'entourent sont informées de ta maladie ? Sur qui peux-tu compter ?

Inscris au centre ton prénom et dans les bulles les personnes importantes de ton entourage, souligne les personnes « ressources » et mets des croix à côté de celles avec qui tu parles de ta maladie



12. Qu'est-ce qui te fais le plus plaisir dans la vie actuellement ? Tes loisirs ? Que vas-tu faire lors de tes prochaines vacances ?
13. Penses-tu que la maladie peut freiner tes projets ?
14. Est-ce que tu trouves que tu as assez d'informations sur ta maladie ou y a-t-il des sujets que tu aimerais aborder lors d'un prochain rendez-vous ?

Education thérapeutique

Nom, prénom :

Age :

Date du BEP :

Date de la synthèse :

Freins

Leviers

Objectifs

Besoins

Actions

Adaptation à l'évolution de la maladie

1965 2000 2010 2030

- Evolution considérable du pronostic lors des 10 dernières années.
- « Malheur à l'enfant qui laisse un goût salé lorsqu'on l'embrasse sur le front, on lui a jeté un sort et il en mourra bientôt »

  (Alonzo y de Los Ruyzes de Fonteca, 1606)
- Espérance de vie de 7 ans en 1965 et actuellement de > 50 ans

Programme de transition du CRCM mixte Créteil

Prérequis:
Élaboration d'un programme de transition

11-12 ans:
Début des consultations en partie sans les parents

16 ans:
Annonce du début du processus de transition
Explication du déroulement
Discussion en RCP

17-18 ans:
Nouvelle discussion en RCP
Consultation conjointe pédiatre et pneumologue

Bilan éducatif partagé (BEP):
Education thérapeutique (ETP)

BEP et ETP
Entretiens avec tous les professionnels du CRCM
+/- consultation en Pathologie professionnelle

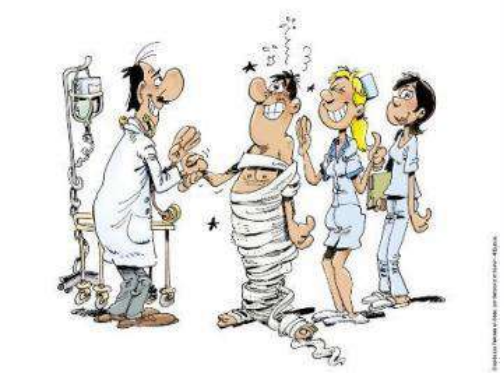
Suivi en médecine adulte
Mise à jour du BEP

→ Staff commun enfant/adultes

Un CRCM pour les adultes

Rôle essentiel du CRCM pour aider les adultes à concilier le respect du traitement et leur mode de vie

- Lien avec les organismes sociaux (transition)
- Organisation soutien financier et pratique
- Grossesse : soutien projet, période néonatale et postnatale.
- Gestions des complications se produisent plus fréquemment chez les patients plus âgés (pluridisciplinaire)
- Gestion traitements médicamenteux complexes et organisation des soins pour aider à maintenir un équilibre entre mode de vie et traitement



Un CRCM pour les adultes

GREFFE

- Discussion autour de la transplantation : rôle en tant que défenseur et éducateur du patient vital dans le processus décisionnel. Accompagnement lors des différents processus de greffe.
- Lien avec les équipes de greffe.

FIN DE VIE

- Accompagnement fin de vie, craintes et angoisses,
- Faciliter la discussion entre le patient et sa famille.
- Questions sur « l'après » : testaments, les arrangements funéraires.
- Soutien au deuil aux parents et aux partenaires.
- A l'hôpital ou à domicile

CRCM : évaluation

Méthodes

- Approches quantitatives et qualitatives dans 8 centres
- Consultation et coordination des soins.

Résultats :

- 2/3 des 1475 patients suivis dans les centres ont été pris en charge sur la période, - 40% ont eu des consultations mais tous ont eux des soins
- L'équipe de base (médecin, infirmière, kinésithérapeute) n'est pas mobilisée à chaque consultation comme cela est recommandé.
- Les professionnels consacrent 40% de temps en moins au suivi dans les centres adultes /centres pédiatriques
- Manque de ressources disponibles et inadaptation de certains locaux.

Rault, Santé Publique | 27 | 3 | 2015

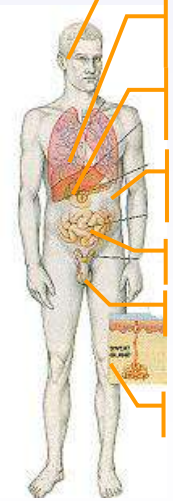
Etude Hospital Program to Improve Outcomes and Expertise in Cystic Fibrosis (PHARE-M) de 14 CRCM

Pellen, Orphanet J Rare Dis. 2018

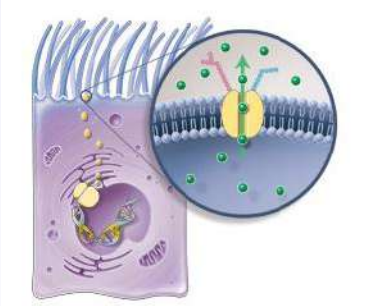
Impact mise en place d'un centre de référence

Similar diseases…

CF

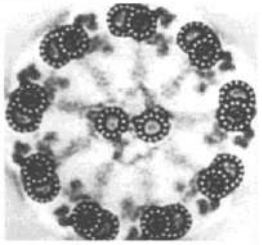


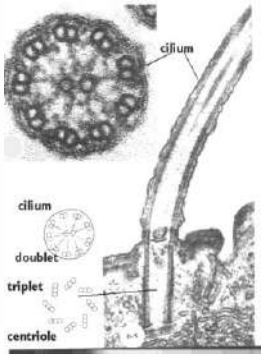
- Oto-rhinosinusal disease
- Pulmonary disease
- Hepatobiliary disease
- Pancreatic insufficiency
- Meconial ileus
- Male and female infertility
- Sweat test +



PCD

- Oto-rhinosinusal disease
- Pulmonary disease
- Male and female infertility





Delestrain, ERJ 2022

Impact mise en place d'un centre de référence

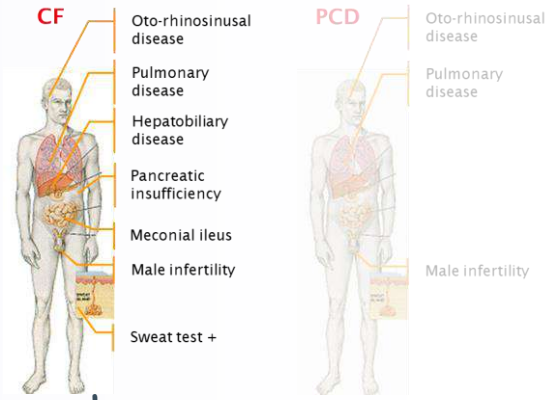
...But different care pathways

- ✓ European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines

Smyth, Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23–S42

- ✓ European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre

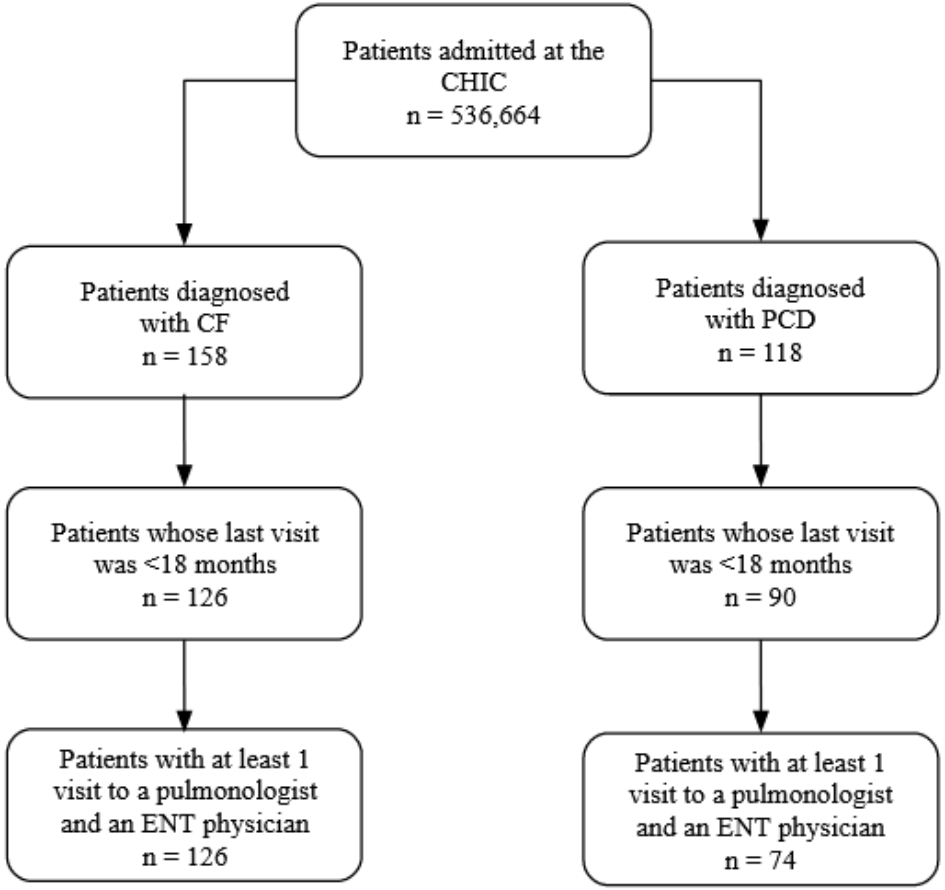
Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S3–S22



- ✓ Since 2004, Creteil CF centre recognised as "CRCM" « centre de ressource et de compétence pour la mucoviscidose »
- ✓ National Diagnostic and Care Protocol (PNDS, 2017)

Delestrain, ERJ 2022

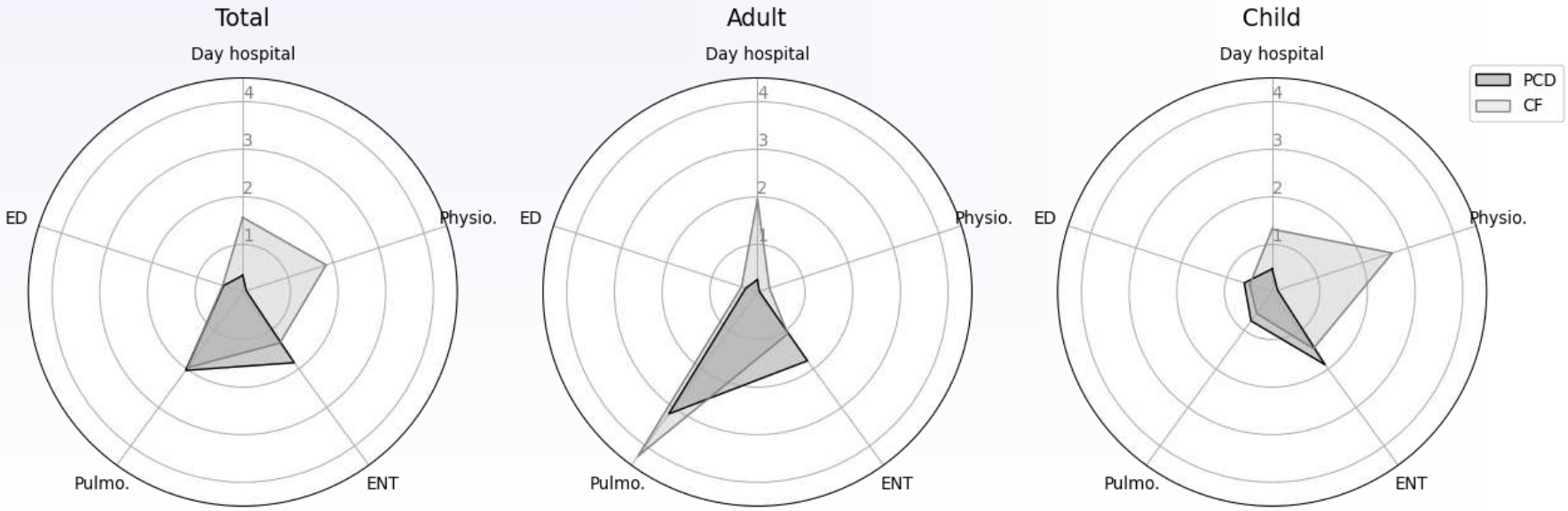
Impact mise en place d'un centre de référence



Delestrain, ERJ 2022

Impact mise en place d'un centre de référence

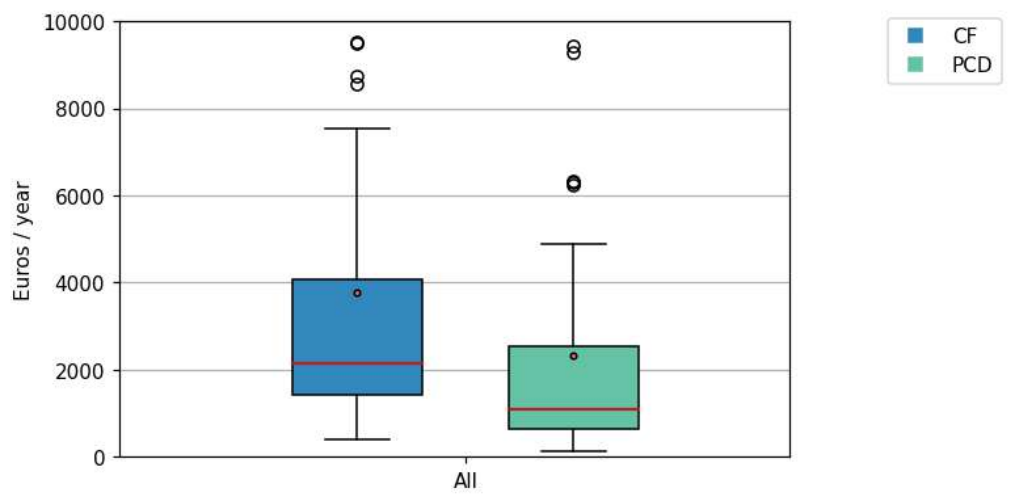
Comparaison CRCM et Dyskinésie Ciliaire primitive (CRMR)

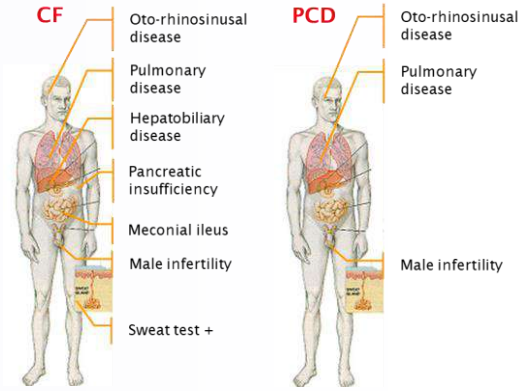


Delestrain, ERJ 2022

RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Impact mise en place d'un centre de référence

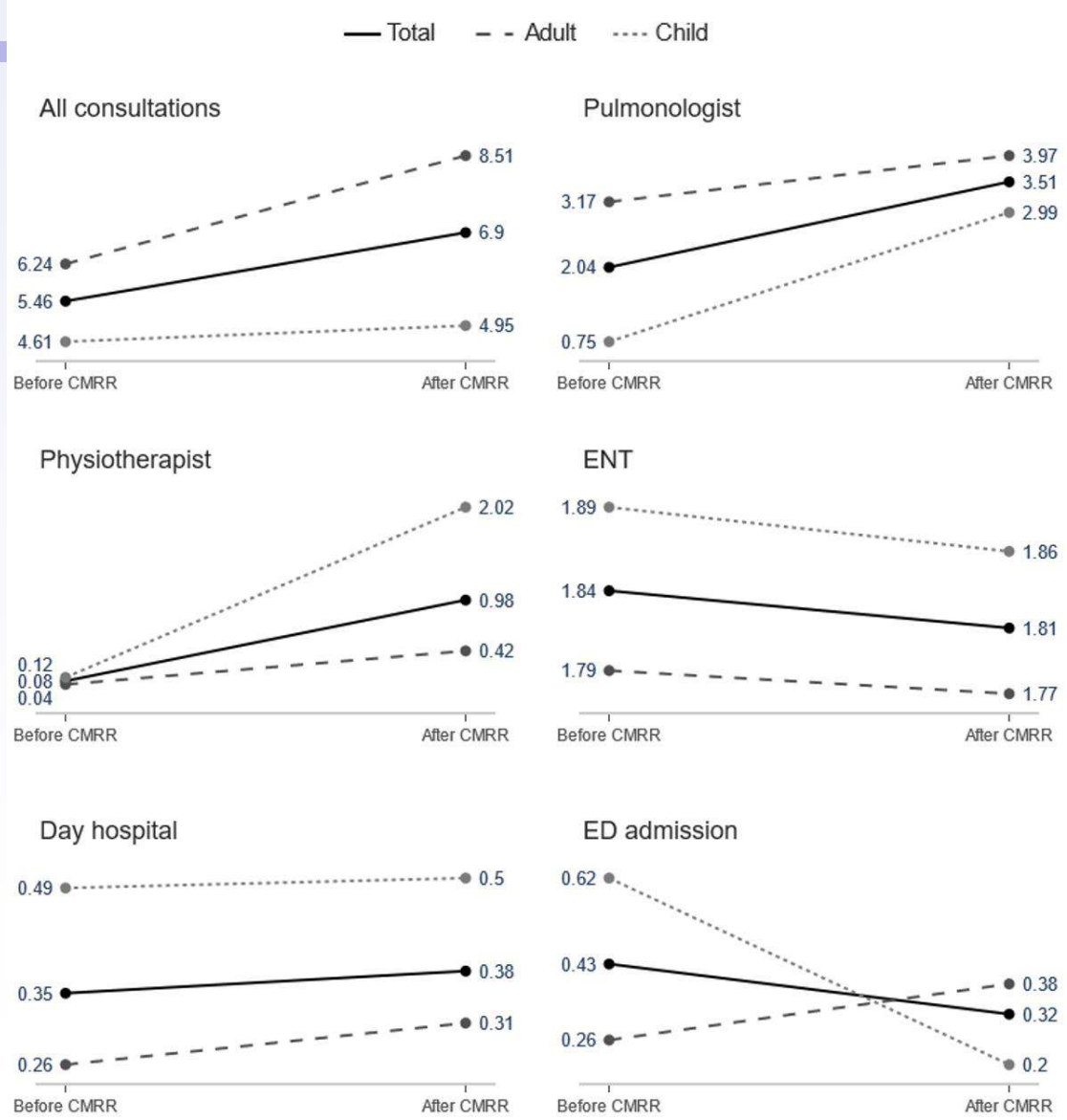




✓Coût des soins = coût total des dossiers divisé par le nombre d'années entre le premier et le dernier rendez-vous.

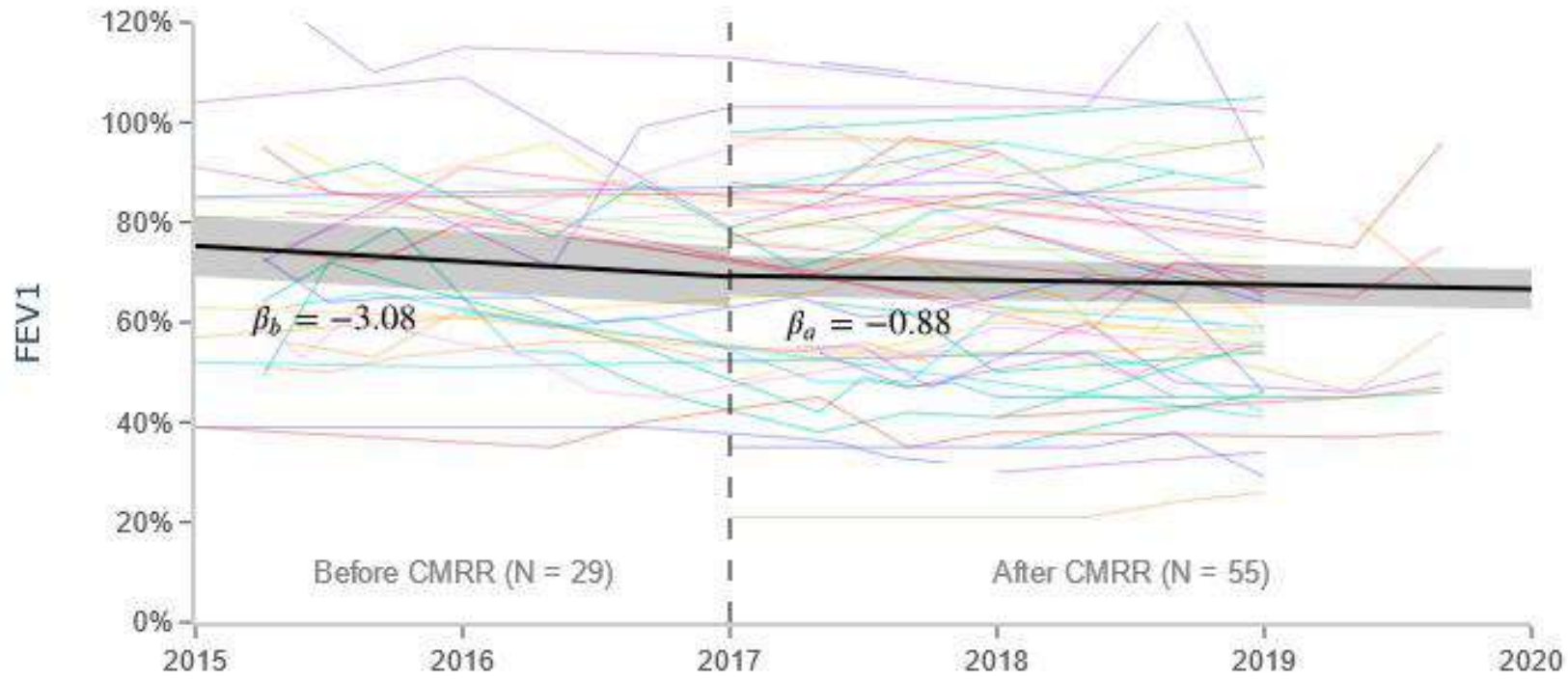
✓Le coût médian par année de soins pour les patients atteints de DCP est presque la moitié de ceux atteints de mucoviscidose (1103,4 vs. 2155,2, p=0,023).

Impact mise en place d'un centre de référence



RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Impact mise en place d'un centre de référence



RespiRare
Centre de référence des maladies respiratoires rares

Impact mise en place d'un centre de référence

- Comparaison de la prise en charge de la mucoviscidose (CRCM) et de la DCP Moins d'hôpital de jour pour les DCP
  - ✓ Moins de consultations de kinésithérapeutes
  - ✓ Moins de consultation de pneumologie (Adultes)
  - ✓ Un coût plus important
- Après la création du CRMR, amélioration de la prise en charge globale

Organisation des centres de référence pour la mucoviscidose et les maladies respiratoires rares

Médecin

Natascha Remus

Céline Delestrain

Benoit Douvry

Bernard Maitre

Virginie Escabasse

Infirmière

Lydie Lemaulf

Severine Carinci

Virginie Coatrieux

Kinésithérapeute

Laurence Reimond

Gaétan Lenadier (EAPA)

Diététicienne

Jennifer BERTHO

Assistante sociale

Amandine Néola

Psychologue

Anne RODRIGUEZ

UPEC UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL VAL DE MARNE

centre de référence maladies rares

HÔPITAL INTERCOMMUNAL CRÉTEIL

Filière MUCO | CFTR

RespiRare Centre de référence des maladies respiratoires rares

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

Dyskinésie ciliaire primitive
Un monde en mouvement

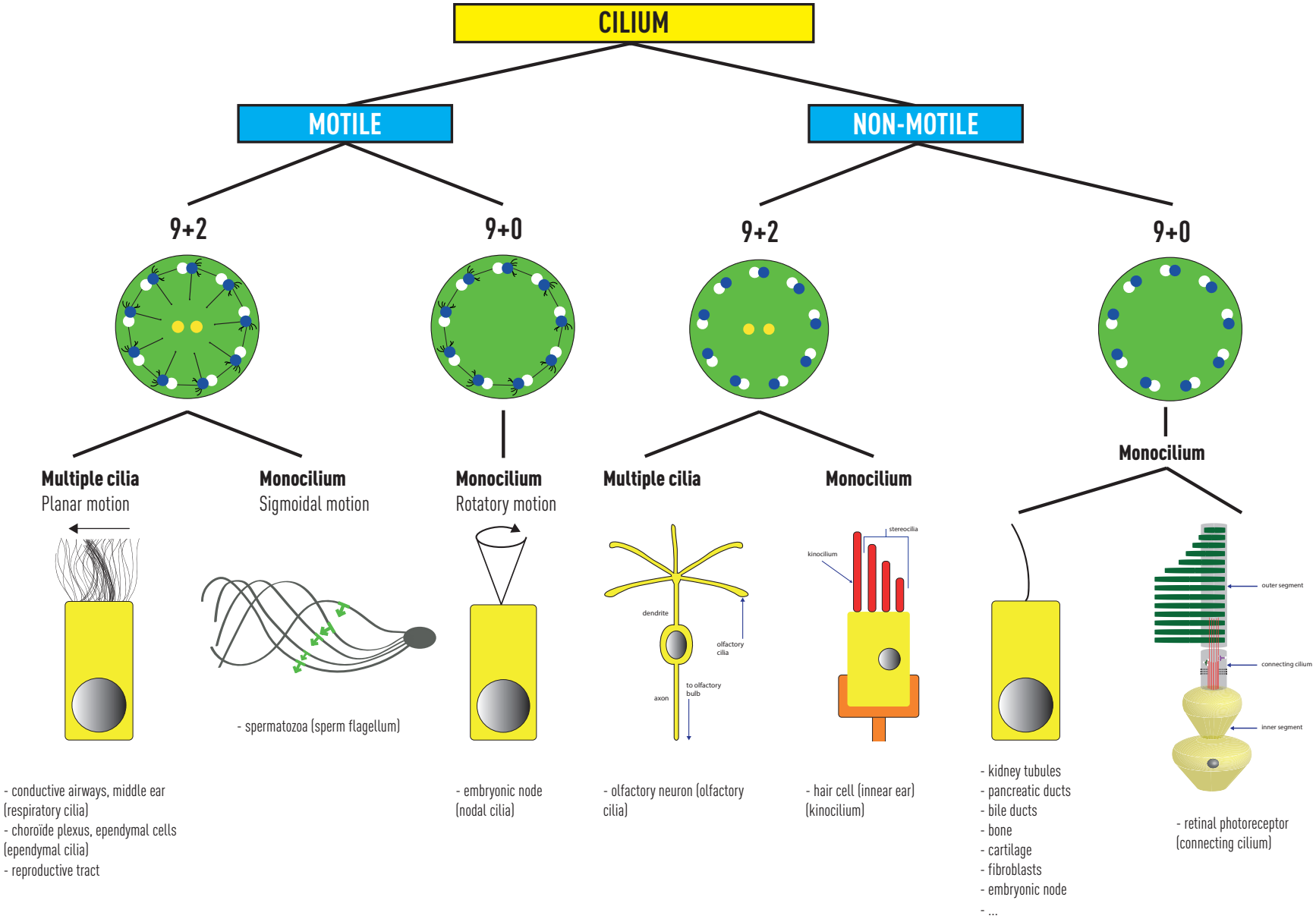
April 22nd, 2023

Céline Kempeneers
Department of Pediatrics, Pediatric Respirology

CHU de Liège

LIÈGE université
GIGA institute

Human Cilia and Ciliopathies



Kempeneers C, *Pediatr Pulmonol* 2018 Aug;53(8):1122-1129.

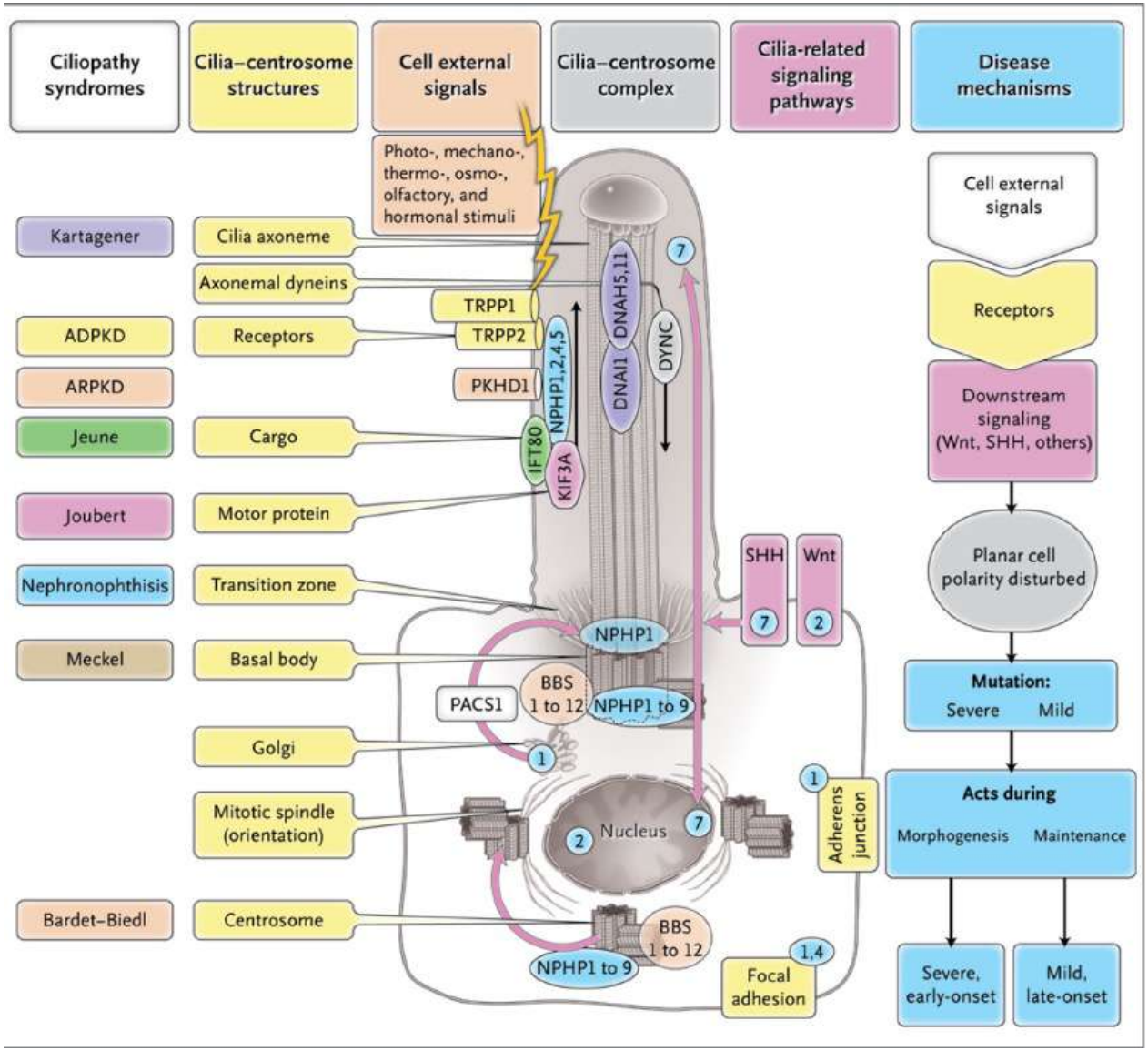
Roles of cilia

Functions of cilia are numerous :

- Proliferation
- Apoptosis
- Cell cycle regulation
- Planar cell polarity
- Mechano-, chemo-, osmo-sensor
- Cellular signaling
- Fluid flow generation, cell locomotion

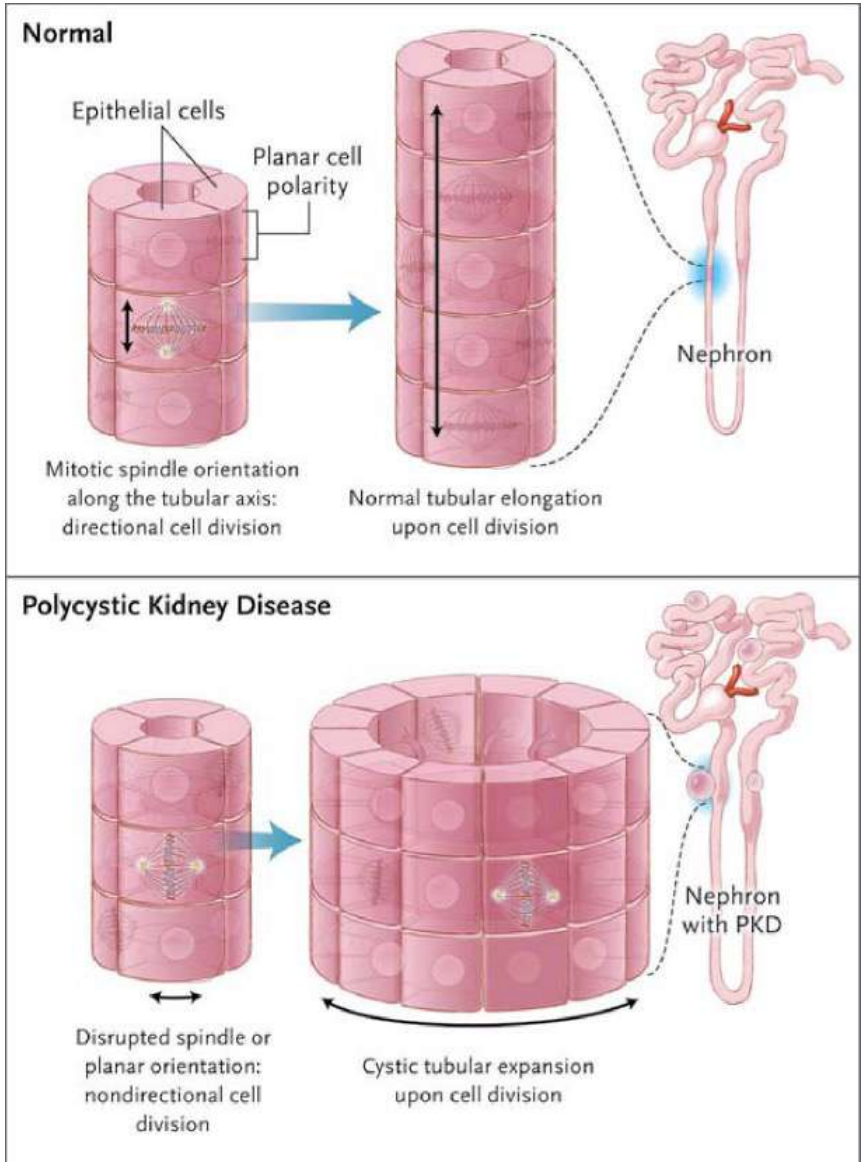
Mutations that cause dysfonction in a subcompartment of cilia result in abnomalities in ciliary assembly, structure and function => **CILIOPATHIES**

Single-gene ciliopathies and ciliopathy proteins



Hildebrandt *et al*, Ciliopathies, N Engl J Med. 2011

Exemple of sensory ciliopathy : Polycystic Kidney Disease (PKD)



- Mutation in genes that code for polycystin-1 and -2 (ADPKD), and polyductin (ARPKD)
- Polycistin and polyductin: proteins involved in renal tubular cell differentiation and proliferation

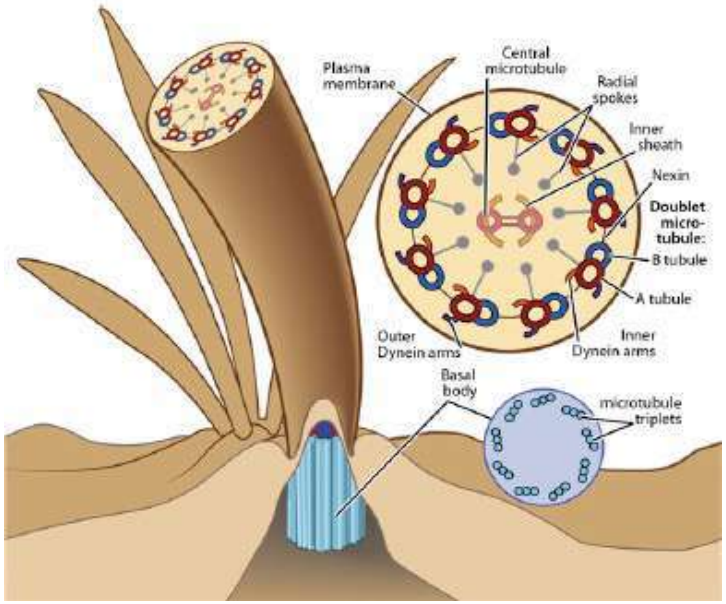
- Disrupted mitotic orientation: result in a dilated tubule or cyst

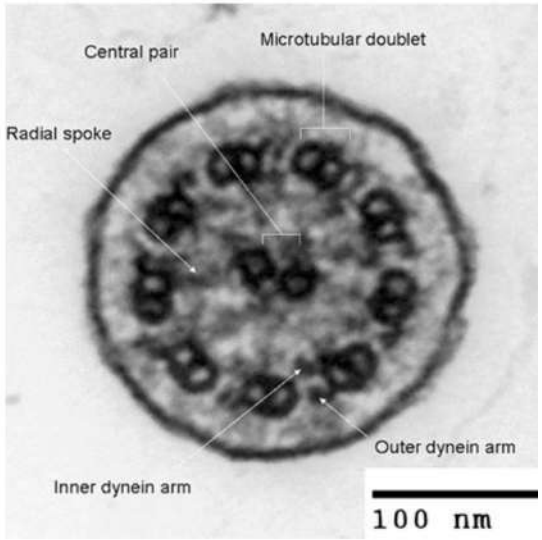
Hildebrandt *et al*, Ciliopathies, N Engl J Med. 2011

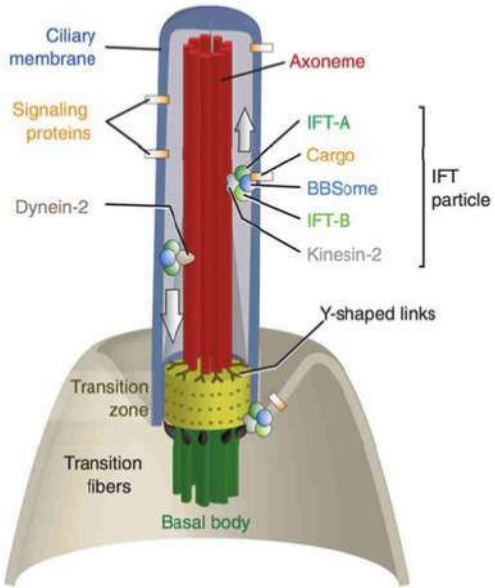
Respiratory cilia and mucociliary clearance

Respiratory cilia

- 200-300 cilia per cell
- 250 proteins per cilia
- Complex ultrastructure







Knowles MR, *Am J Respir Crit Care Med*. 2013Oct15;188(8)913-22

Avidor- Reiss T, *Curr. Biol.* 2015;25(23):R1143–R1150.

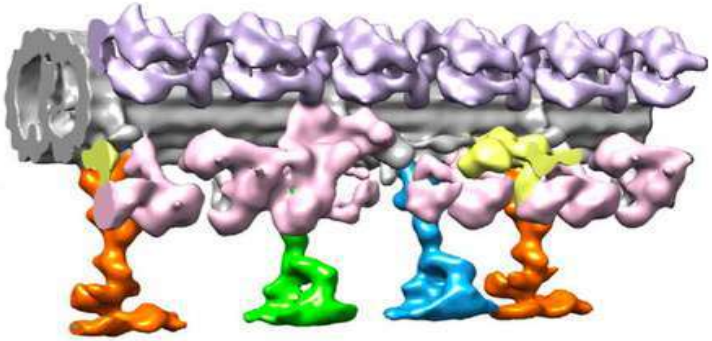
Respiratory ciliary structure and function

Motor:
- Dynein arms

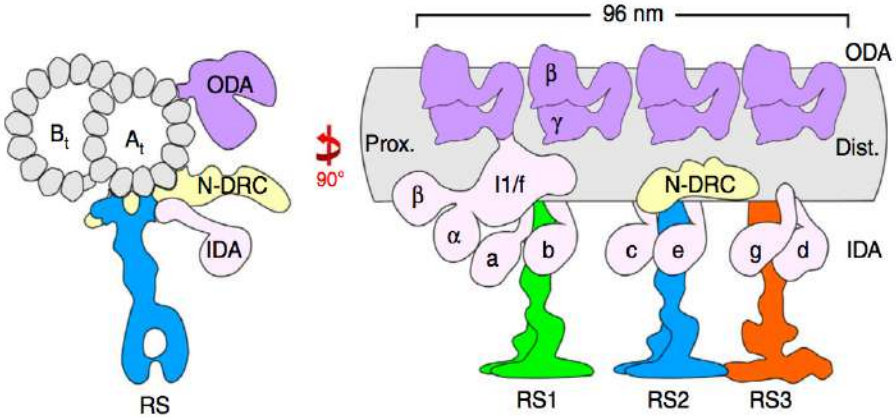
Direction of the beat:
- Central pair of MT

Coordinated regular ciliary beating; metachronal wave

Regulation of dynein activity:
- Radial spokes
- Nexin-dynein regulatory complexes



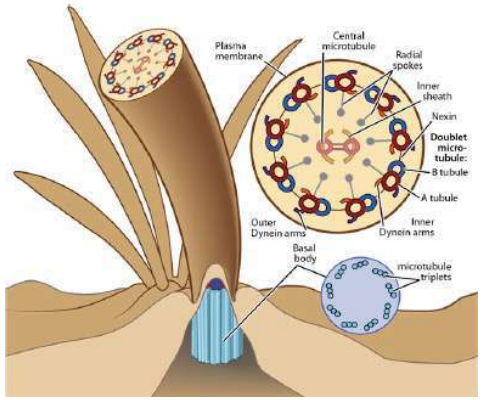
Native 3D structure of human axonemal repeat

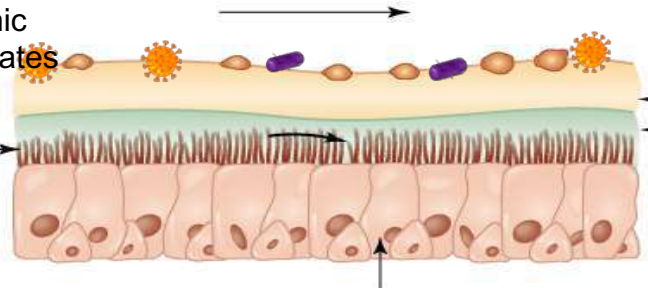


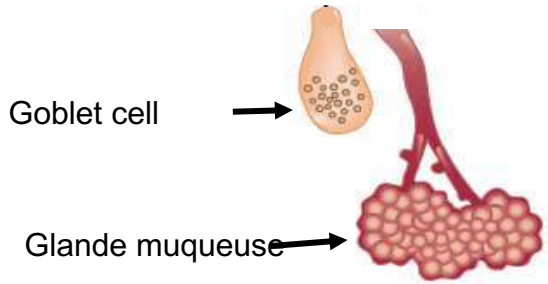
96 nm unit of mictotubule-associated multiprotein structures

Lin J, *Nat. Commun.* 2014;5:5727.

Mucociliary clearance

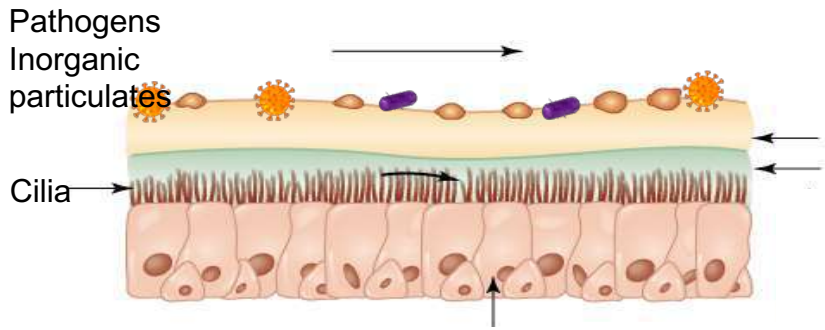






First defense mechanism of the lungs

Mucociliary clearance



Primary Ciliary Dyskinesia

- Recurrent respiratory infections
- Bronchiectasis

Cystic Fibrosis

Primary Ciliary Dyskinesia: Difficult Diagnosis

Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)

Chronic rhinosinusitis
Chronic otitis

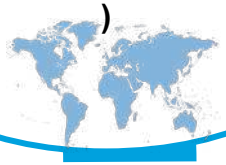
Infertility

Chronic cough
Chronic respiratory infections
Bronchiectasis

40-50%
Situs Inversus

Genetically heterogeneous (mostly autosomal recessive)

1/10.000-20.000
(UNDERESTIMATED)



Primary Ciliary Dyskinesia

Clinical features

Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review

TABLE 1—Age-Related Prevalence of Clinical Features in Primary Ciliary Dyskinesia[1]

PCD clinical feature	Youngest age when feature present in >50% of PCD	Youngest age when feature present in >80% of PCD
Neonatal respiratory distress	12 hr of life[2]	24 hr of life[2]
Organ laterality defects (SIT or SA)	Neonatal to school age	—
Recurrent otitis media with effusion	Infancy	Infancy
Year-round, daily cough	Infancy	Infancy
Year-round, daily nasal congestion	Infancy	Infancy
Chronic pansinusitis	Preschool[3]	School age
Recurrent lower respiratory infections	Infancy	Preschool
Bronchiectasis	School age	Adult
Male infertility	—	Adult

Pediatr Pulmonol. 2016 Feb;51(2):115-32.

Delayed Diagnosis

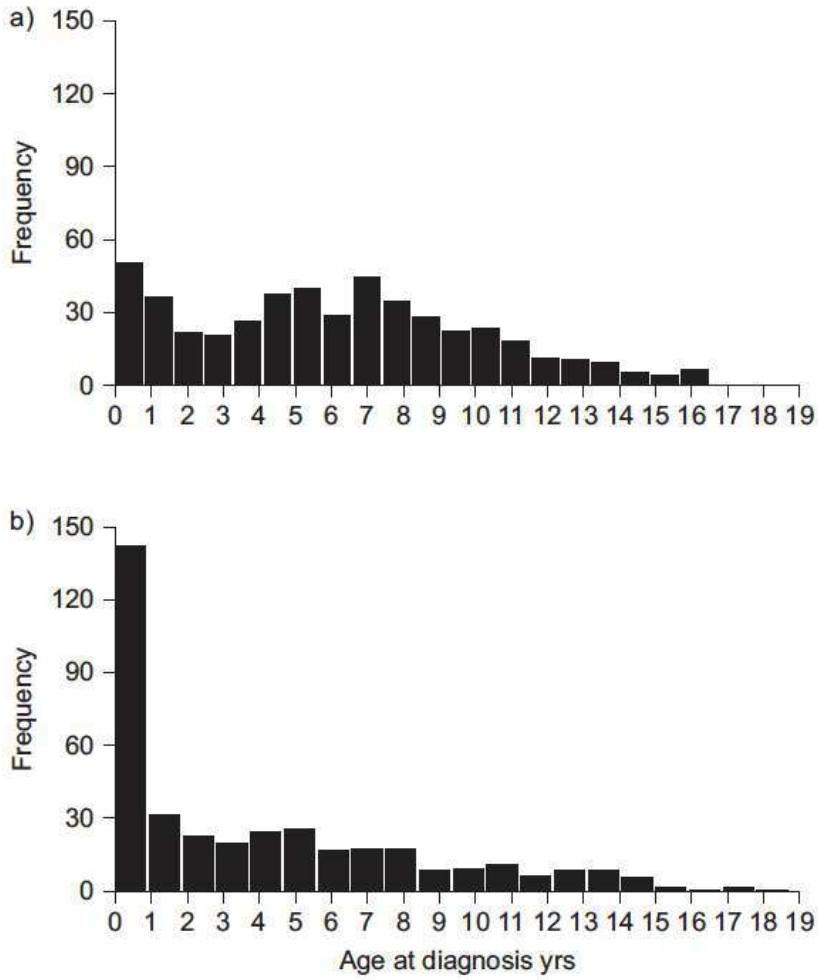


FIGURE 4. Distribution of age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia patients aged 0–19 yrs at time of the survey, by a) *situs solitus* or b) *situs inversus* (n=897).

Eur Respir J 2010; 36: 1248–1258

PICADAR (PrImary CiliARy DyskinesiA Rule) predictive score

PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia

PICADAR		
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	**Yes** – complete PICADAR **No** – **STOP**. PICADAR is not designed for patients without a wet cough	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (*e.g.* tachypnoea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (*e.g.* glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
	Total score =	

Behan L. *Eur. Respir. J.* 2016;47(4):1103–1112.

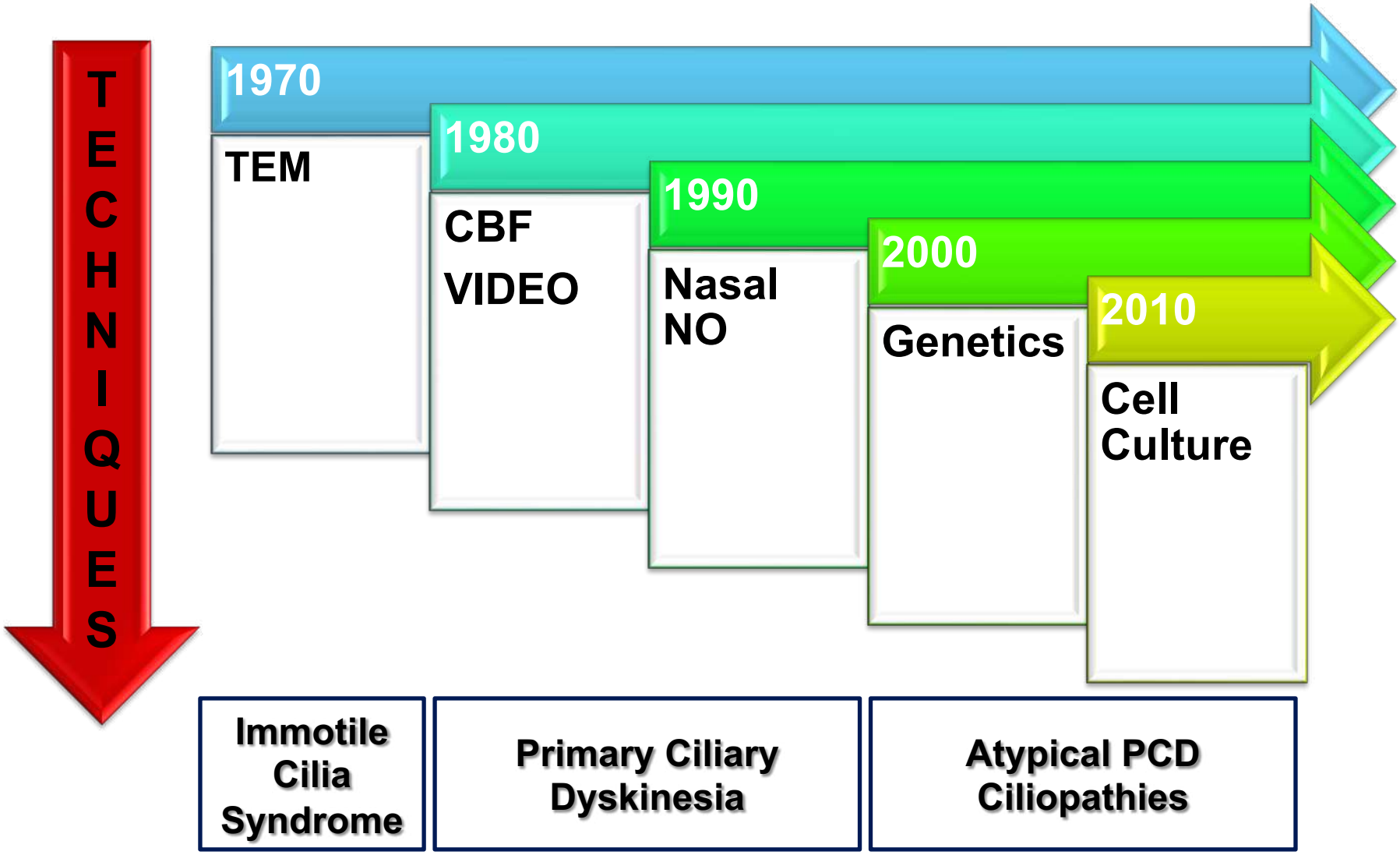
Differential diagnosis

TABLE 6—Other Chronic Respiratory Conditions to Consider When Considering a Diagnosis of PCD

Chronic condition	Methods of evaluation
Cystic fibrosis	Sweat chloride testing or cystic fibrosis genetic testing
Immunodeficiency	Quantitative measurement of immunoglobulins, lymphocytes, complement levels, antibody responses to vaccines, and complete blood counts. Consultation with a board certified Immunologist is also recommended
Asthma	Clinical history, pulmonary function testing, and asthma medication trials. Although one normally expects asthma-related cough to be dry in nature, it can seem wet to parents when accompanied by viral respiratory infections. Obstructive defects on pulmonary function testing can be seen with both PCD and asthma, and bronchodilator responsiveness is not exclusive to asthma and does not exclude a diagnosis of PCD
Pulmonary aspiration	Clinical feeding history followed by swallowing assessment and intervention only when pulmonary aspiration seems likely
Allergic rhinitis	Clinical history of seasonal symptoms, allergy testing, and trials of nasal corticosteroids and antihistamines, which should greatly improve allergic rhinitis symptoms. PCD nasal disease shows minimal (if any) improvement with these interventions
Protracted bacterial bronchitis	Clinical history of 3 weeks of wet cough in pre-school aged children, with resolution of cough after 14 days of amoxicillin plus clavulinic acid.[122] The cough usually does not return after a subsequent 2-week period off antibiotics

Pediatr Pulmonol. 2016 Feb;51(2):115-32.

PCD Diagnostic Tests



Nasal nitric oxide

EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

Early View

Task force report

Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard

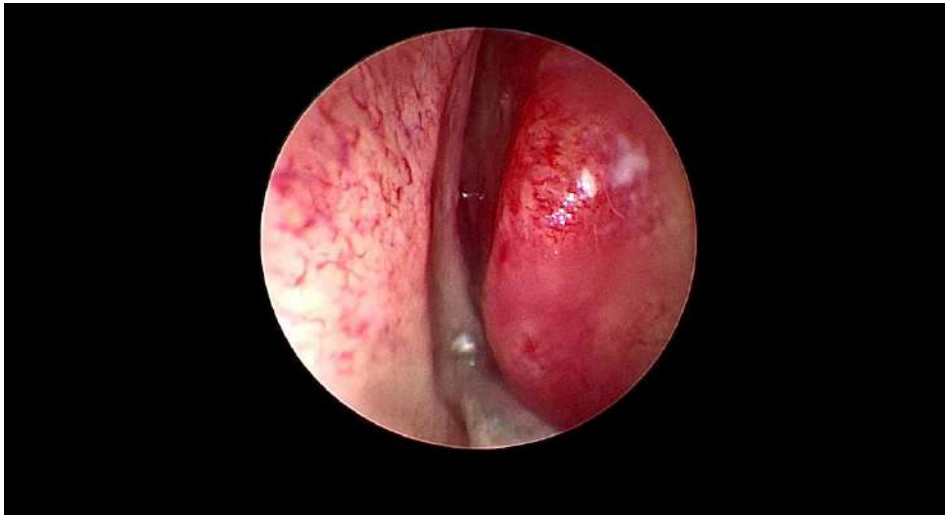
Nicole Beydon, Panayotis Kouis, June K. Marthin, Philipp Latzin, Murielle Colas, Stephanie D. Davis, Eric Haarman, Amanda Lea Harris, Claire Hogg, Emma Kilbride, Claudia E. Kuehni, Diana Marangu, Kim G. Nielsen, Catherine Pendergrast, Phil Robinson, Nisreen Rumman, Matthew Rutter, Woolf T. Walker, Thomas Ferkol, Jane S. Lucas

Please cite this article as: Beydon N, Kouis P, Marthin JK, *et al*. Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard. *Eur Respir J* 2023; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.02031-2022).

Nasal ciliated epithelium sampling

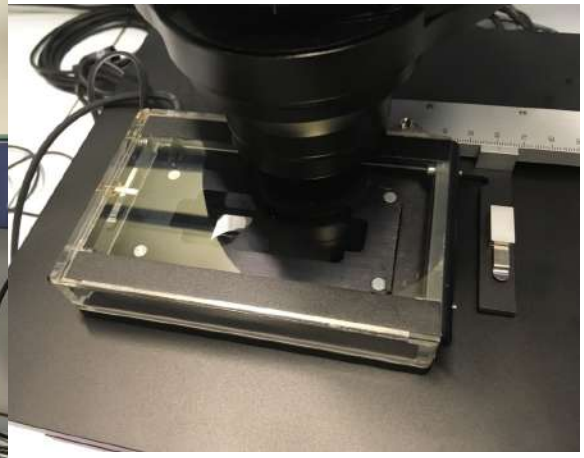
Nasal brushing

Curette

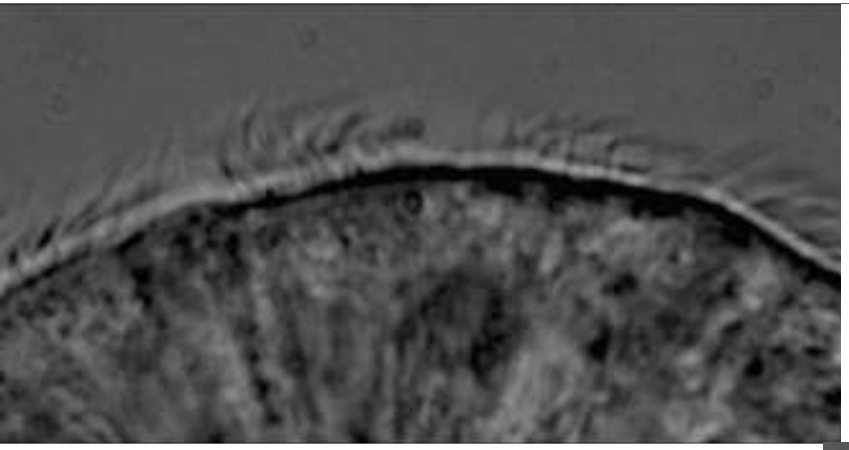


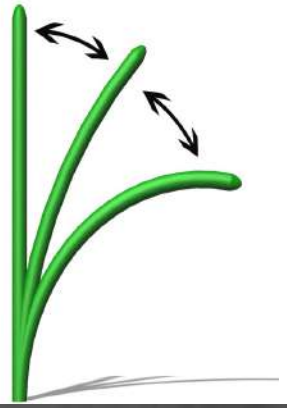
Ciliary Videomicroscopy

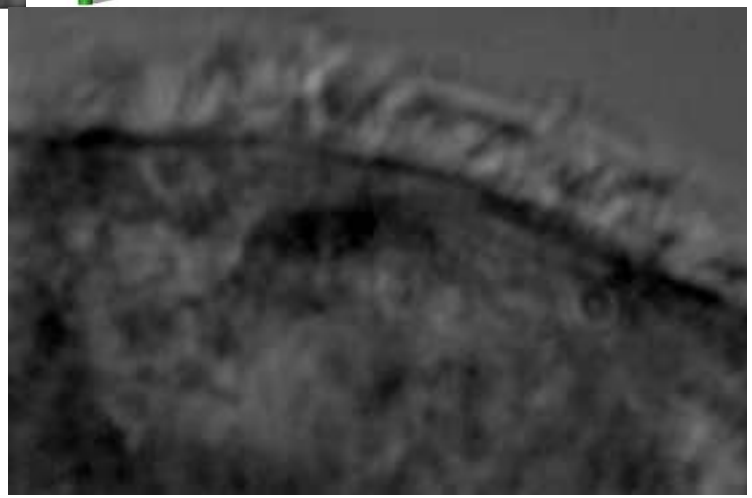
- Brushing of inferior nasal turbinate

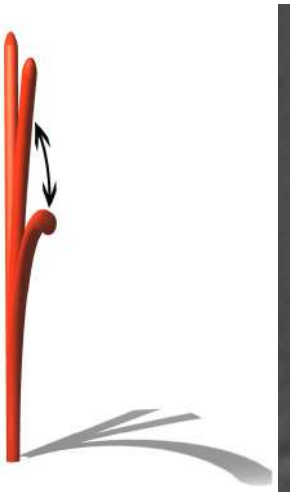


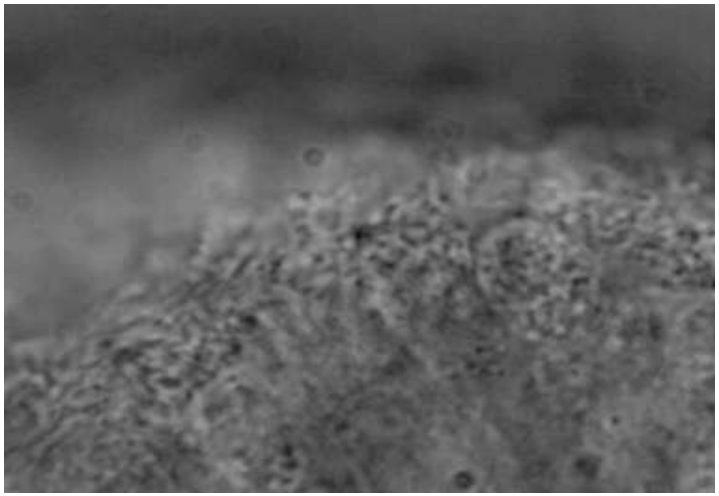
- Digital High Speed Video Microscopy (DHSV): Ciliated edges viewed using a x100 phase contrast lens at 37°C

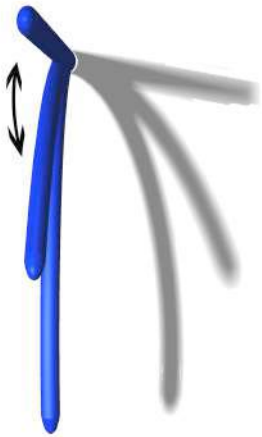




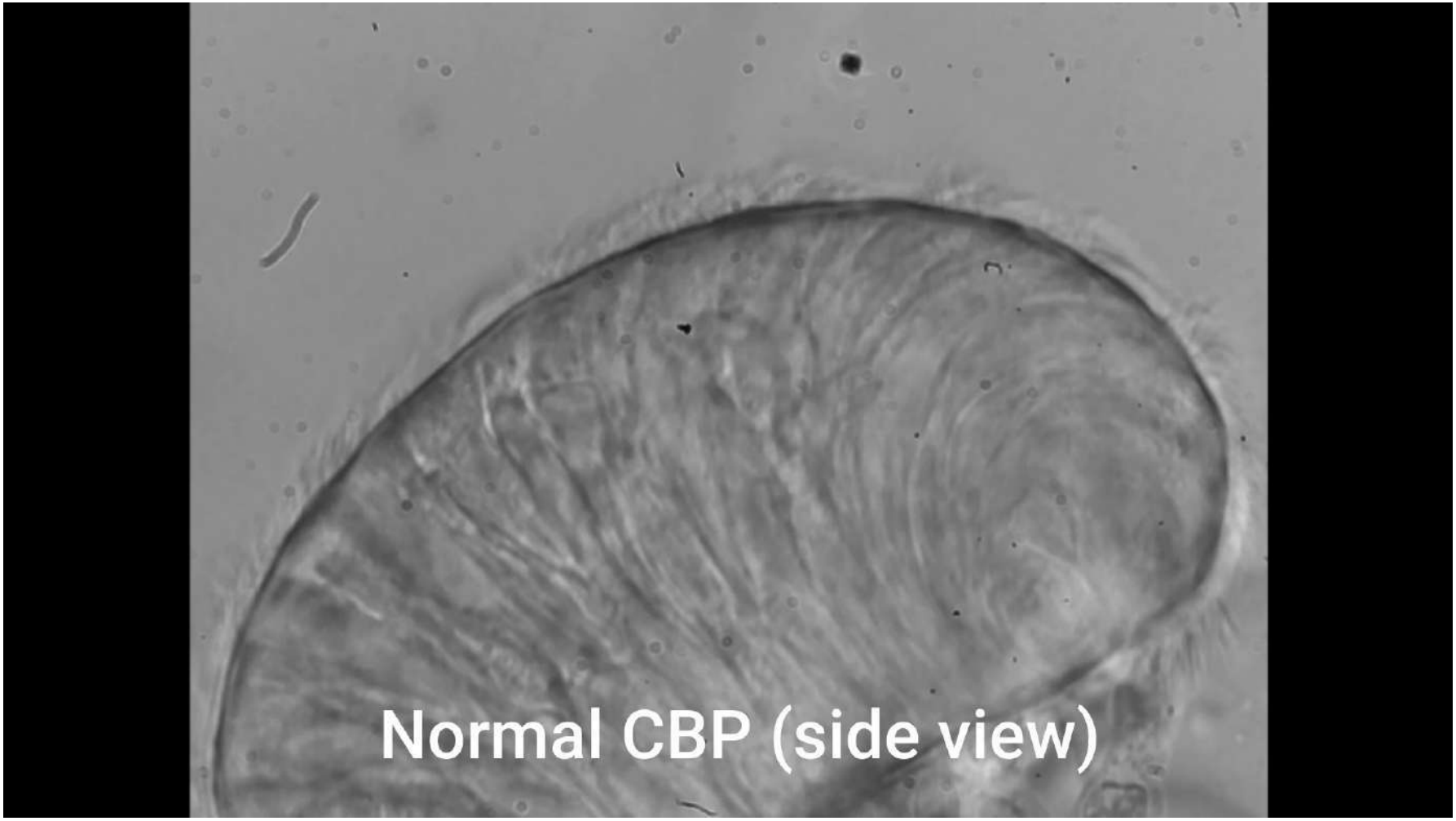




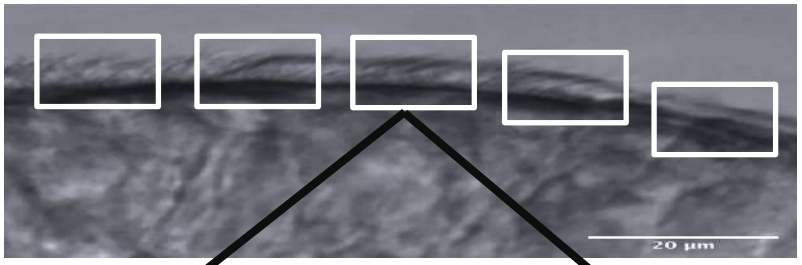




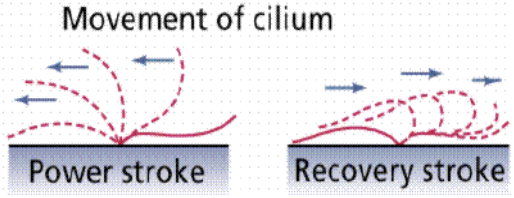
Ciliary Videomicroscopy



Ciliary Functional Analysis



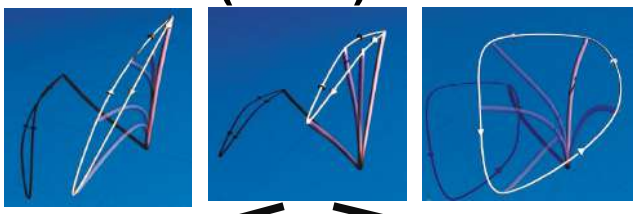
1. Ciliary Beat Frequency **(CBF)**



→ Time-saving
→ Lack of standardization

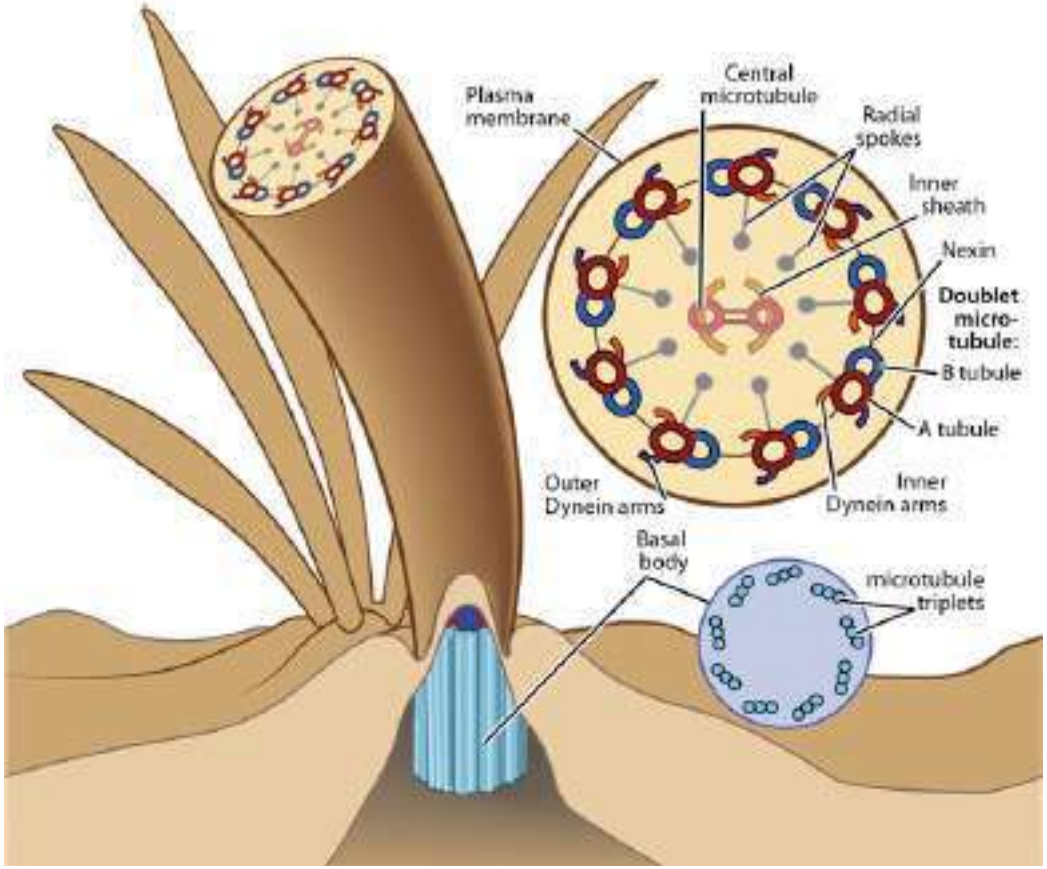
AND

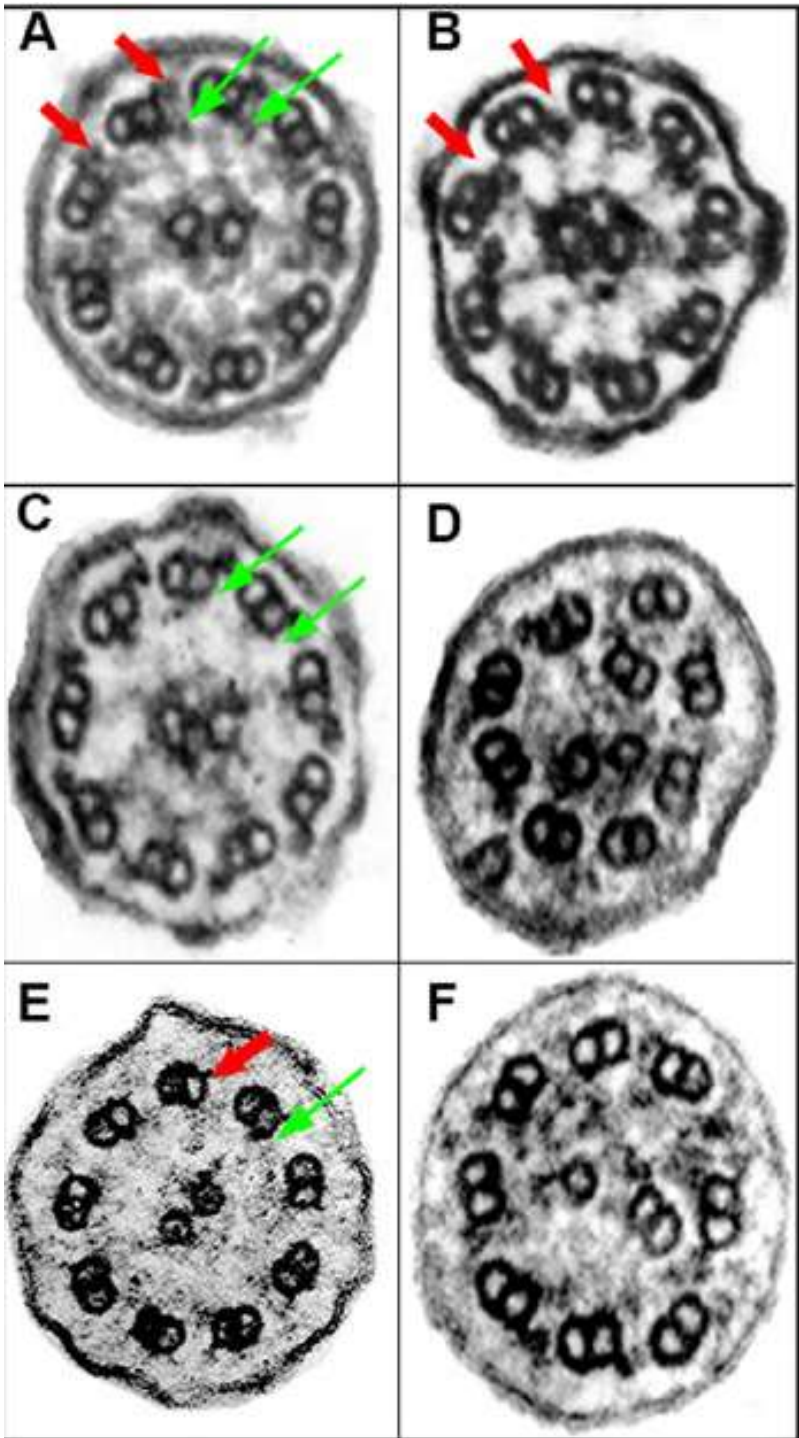
2. Ciliary Beat Pattern **(CBP)**



→ Decrease subjectivity
→ Not commercially available

Electron Microscopy





Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 8, pp 913–922, Oct 15, 2013

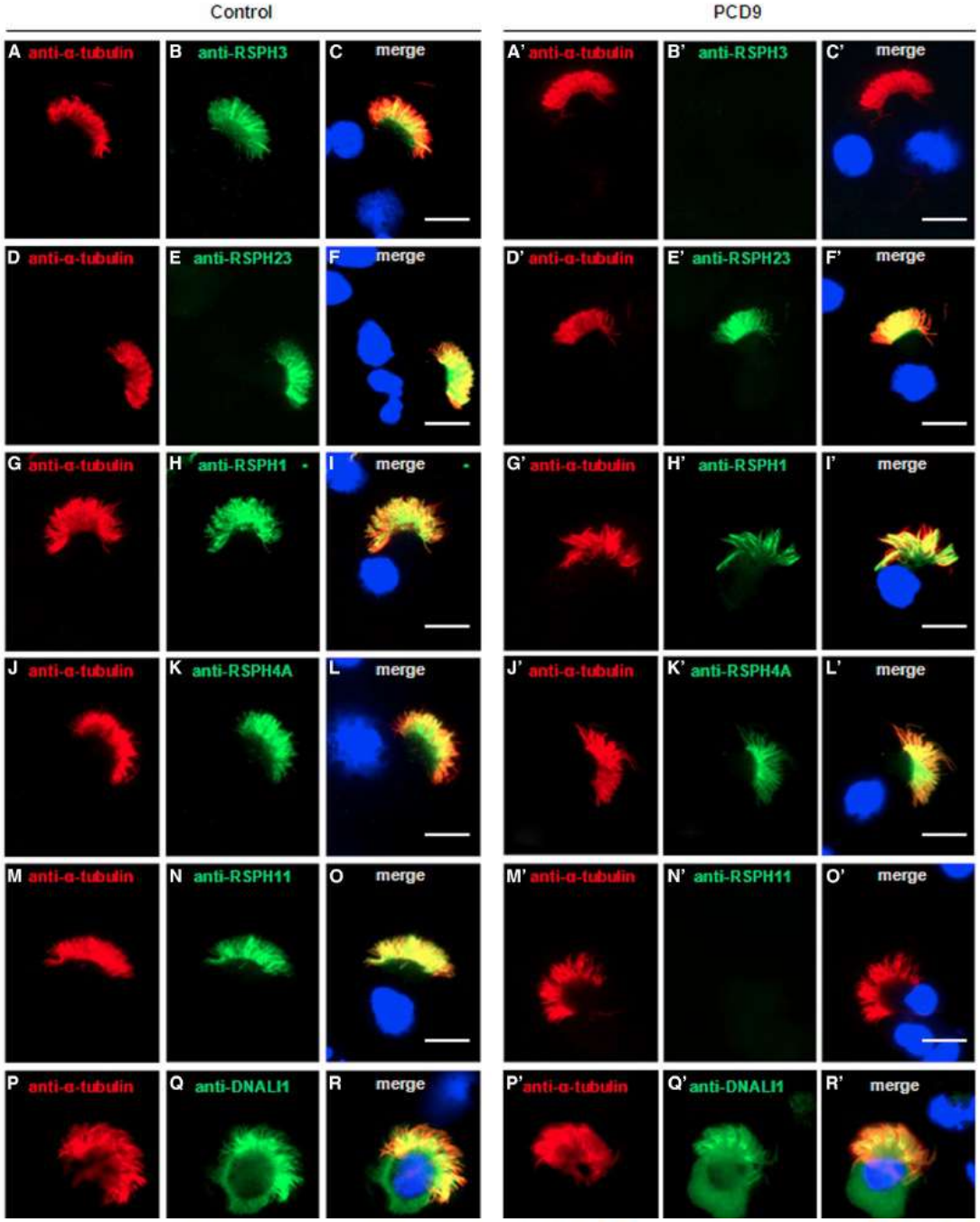
EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria)

A. Shoemark et al., 2020

Immunofluorescence

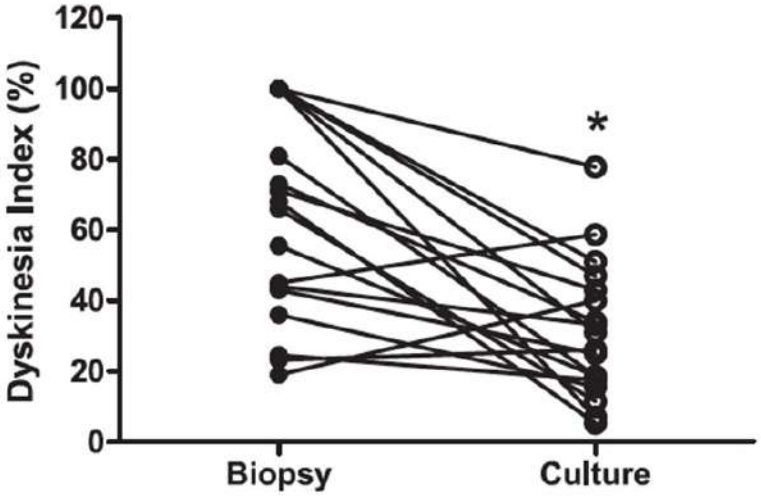


The American Journal of Human Genetics 97, 153–162, July 2, 2015 159

Cell culture

- Problems in PCD diagnosis:
  - Secondary damage
  - PCD susceptible to infection
- Ciliary cell culture:
  - Reduce secondary damage
    - Anti-bacterial/fungus
  - PCD defect conserved
    - Confidence
  - Reassessment for difficult diagnosis for:
    - Ultrastructure
    - Ciliary function
  - Avoid 2d sample, speed diagnosis

- 2 techniques:
  - Monolayer suspension
  - Air-liquid interface (ALI)



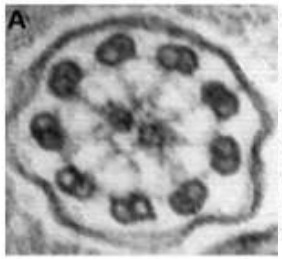
CHEST 2010; 138(6):1441–1447

Hirst 2010, Pifferi 2013

Genetics

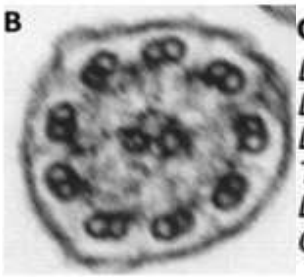
- Complex:
  - −Majority: autosomal recessive transmission
  - ⇒2 disease causing mutation must occur in the same PCD gene
  - −Currenlty > 50 known PCD-causing gene mutations: => detect approximately 70% of PCD cases
  - −Commercial genetic pannel tests: > 34 genes

Genetic testing and correlation with ultrastructural defects



Outer and inner dynein arm

DNAAF1
DNAAF2
DNAAF3
HEATR2
LRRC6
SPAG1
ZMYND10
DYX1C1
C21orf59
CCDC103
PIH1D3



Outer dynein arm

DNAH5
DNAI1
DNAI2
TXNDC3
DNAL1
CCDC103
CCDC114
CCDC151
ARMC4
DNAH1
TTC25

Absent or reduced cilia

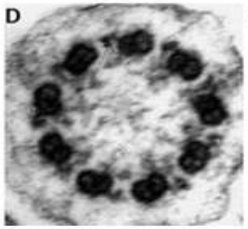
CCNO
MCIDAS

Normal ultrastructure

DNAH11
CCDC164
CCDC65
RPGR
OFD1

Inner dynein arm and axonemal organization

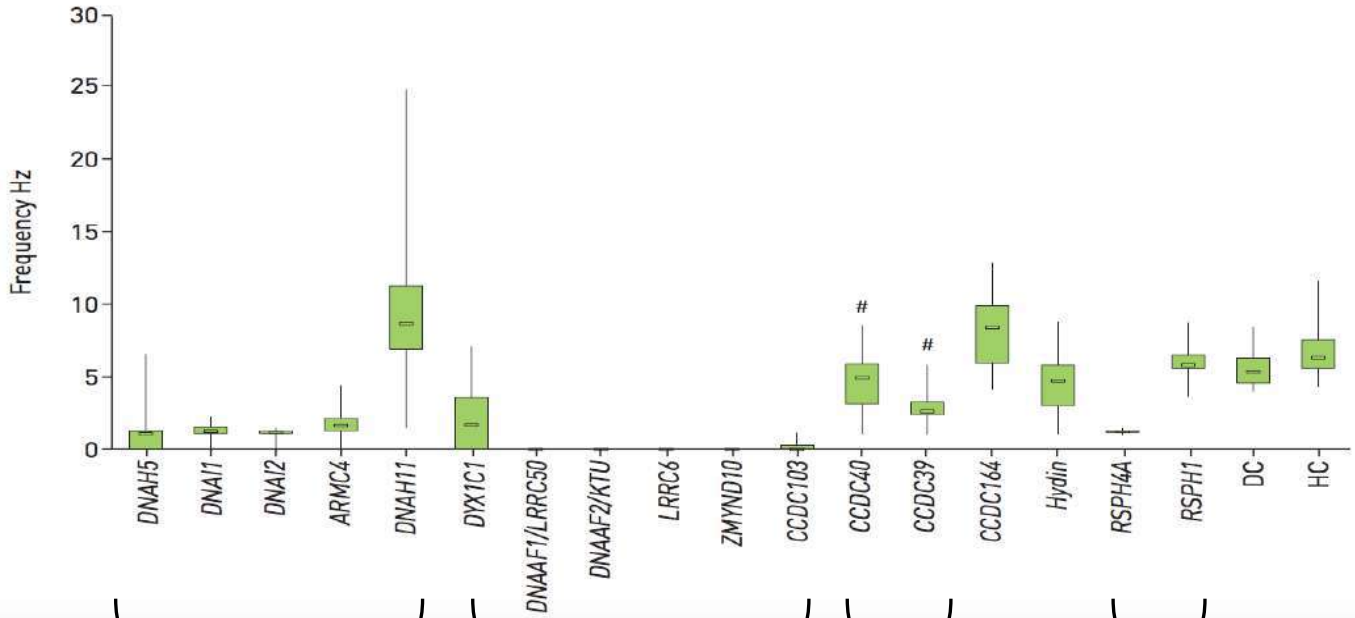
CCDC39
CCDC40
GAS8



Central apparatus and radial spoke

RSPH1
RSPH3
RSPH4A
RSPH9
HYDIN
DNAJB13

Genetic testing and correlation with ciliary functional analysis



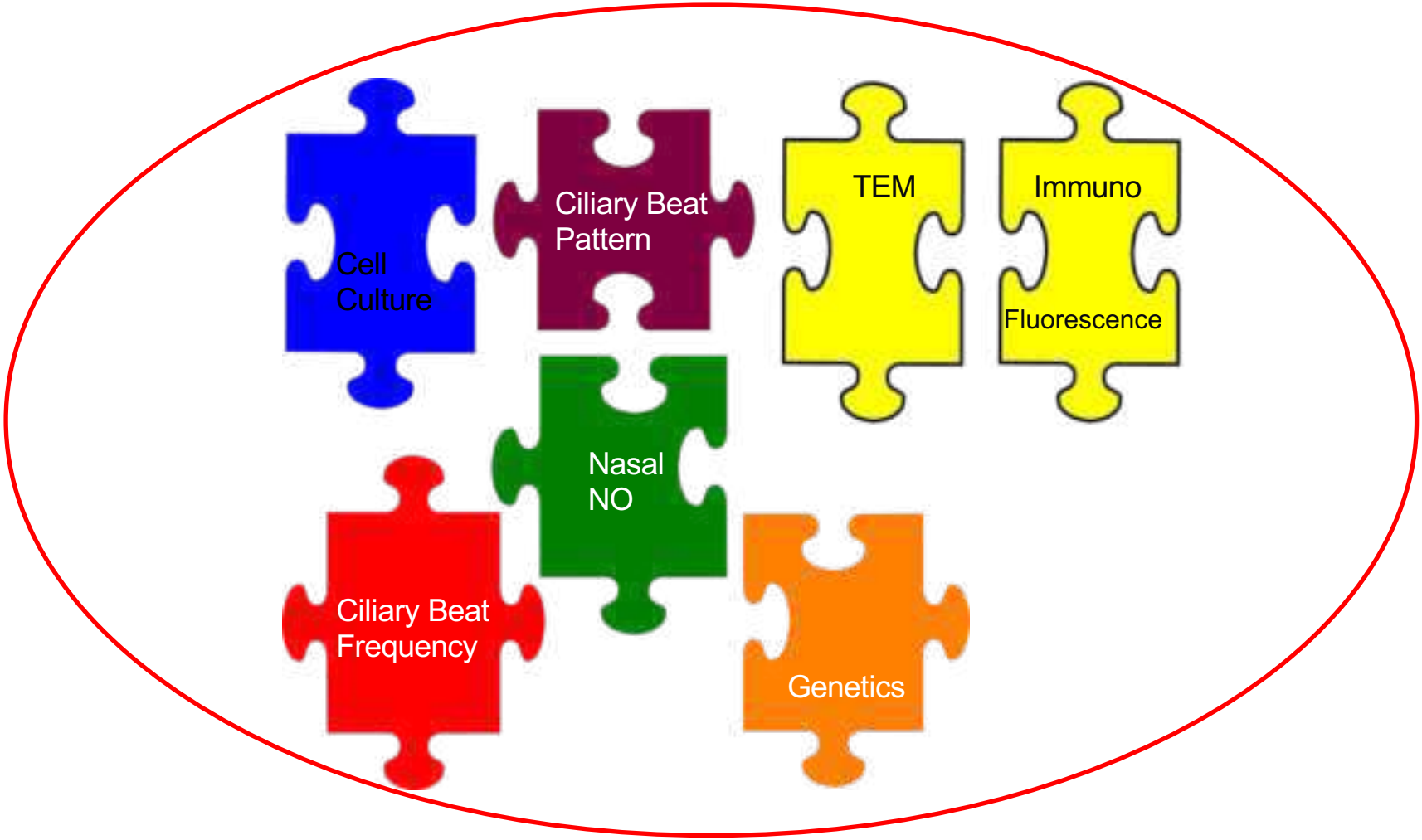
ODA
Dicreased beat amplitude
Lack of synchronization

ODA and IDA
Immotile cilia EXCEPT DYX1C1 :decreased beat amplitude

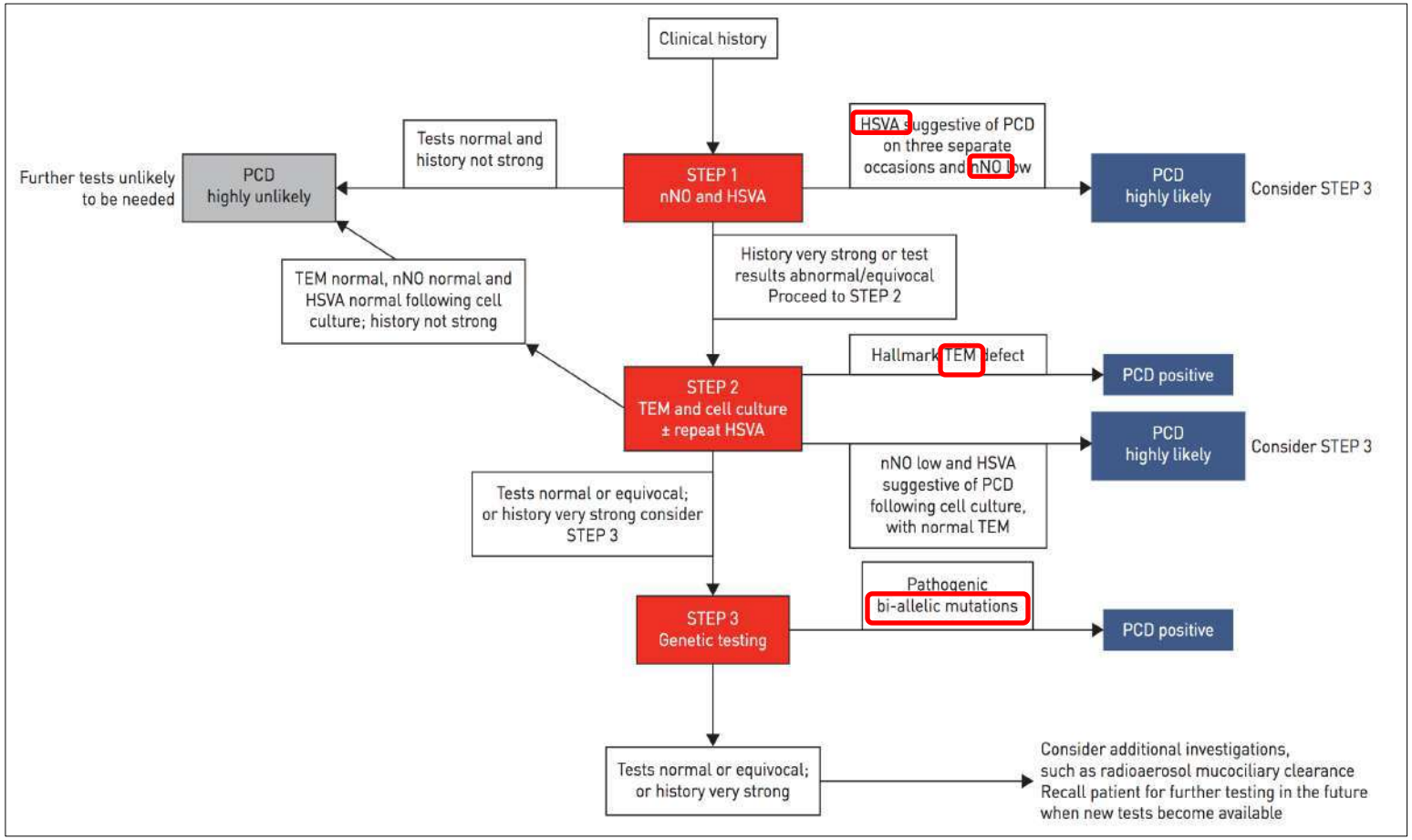
IDA and microtubular dizorganization Stiff beating

Radial spoke :
RSPH4A : stiff beating
RSPH1 : circular beating

J. Raidt, *et al., Eur. Respir. J.*, **44**, 1579–1588 (2014).


Cell Culture
Ciliary Beat Pattern
TEM
Immuno
Fluorescence
Nasal NO
Ciliary Beat Frequency
Genetics

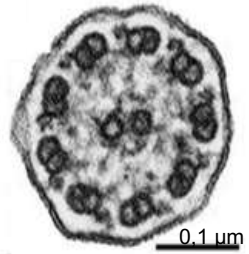
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia



Lucas JS, *Eur Respir J*. 2017 Jan 4;49(1)

PCD diagnosis

Confirmatory diagnostic tests recognized by international consensus:

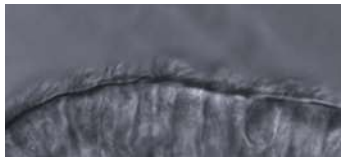


· Electron Microscopy

- Genetic Testing

15-30% missed diagnosis

Non-confirmatory diagnostic test :



Ciliary Videomicroscopy

➡

Sensitivity : 0.95-1.00
Spécificity : 0.91-0.96

But lack of standardization

PCD management

Recommendations

- No consensus in PCD diagnosis management and care
- Discrepancies in the availability in diagnostic services
- International and national recommendation being published
- Organization of research, creation of registry

Management of primary ciliary dyskinesia: current practice and future perspectives

Claudia E. Kuehni [1,2], Myrofora Goutaki [1,2], Bruna Rubbo [3,4] and Jane S. Lucas [3,4]

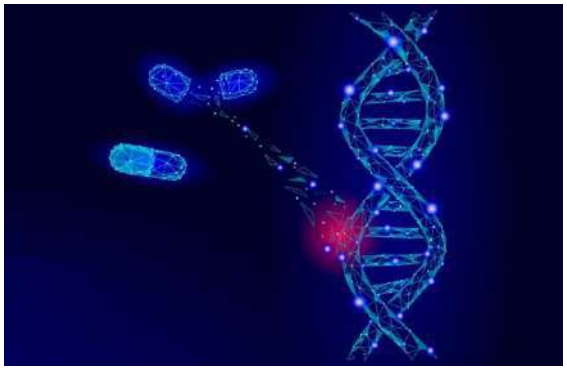
Table 2. Minimum clinical assessments for children with PCD based on European consensus guidelines [29] and practice of the National Health Service (NHS) England PCD Service [7]

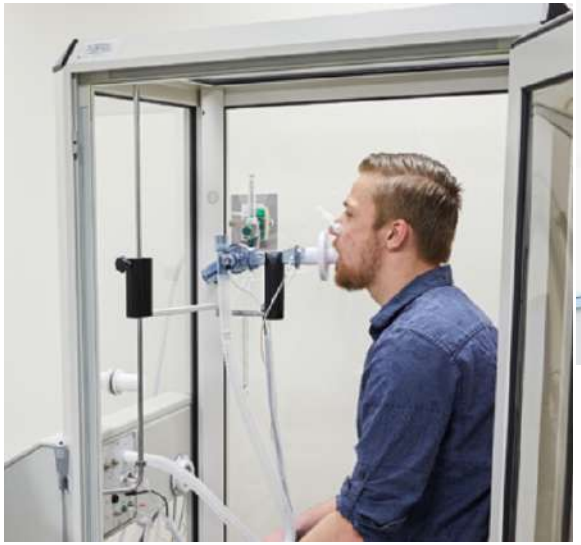
	At diagnosis	3-monthly	Annually	As needed
General health				
Height, weight	X	X	X	X
Vitamin D				X
QOL-PCD			X	
Psychology assessment				X
Nutrition review				X
Lower airways				
Respiratory assessment by a pulmonologist	X	X	X	X
Review of ACT	X	X	X	
Samples for microbiology cultures and sensitivity	X	X	X	X
Additional cultures (*e.g.* NTM, viruses, fungi)			X	X
Chest radiograph	X		X	X
Spirometry	X	X	X	X
Full lung function testing				X
HRCT (or consider MRI)				X
Bronchoscopy				X
Upper airways				
ENT assessment by a physician		X		X
ENT assessment by an ENT specialist	X		X	X
Audiology	X		X	X
Other				
Echocardiogram	X			X
Abdominal ultrasound	X			
Fertility				X

QOL-PCD: quality of life instrument for PCD patients; ENT: ear, nose and throat.

Bronchiectasis (ERS monograph), 2018

PCD management





PCD management

- **Antibiotics**
  - Treat upper respiratory tract infections
  - Exacerbations: treat aggressively
  - Nebulised/oral prophylaxis
- **Physiotherapy**
  - Daily therapy; increased in exacerbations
  - Consider Hypertonic saline
  - Promote exercise
- **Airway inflammation**
  - Inhaled bronchodilators/corticosteroids: case-by-case
- **Microbiological surveillance**
  - Identify acute infection
  - Direct antibiotic therapy
  - Prevent bacterial colonization
  - Infection control
- **Pulmonary function testing**
  - Monitor disease progression
  - Identify respiratory exacerbation
  - Evaluate treatment response
- **ENT management**
  - Daily nasal saline irrigations
  - Audiology assessment
  - PET: controversies
- **Multidisciplinary clinics, PCD centers**

Other Areas

- **Infertility**
- **Congenital heat disease**
- **Psychosocial**
- **Genetic**
- **Environmental exposures**
- **Immunisation**

Annual influenza/covid vaccination

Pneumococcal vaccination

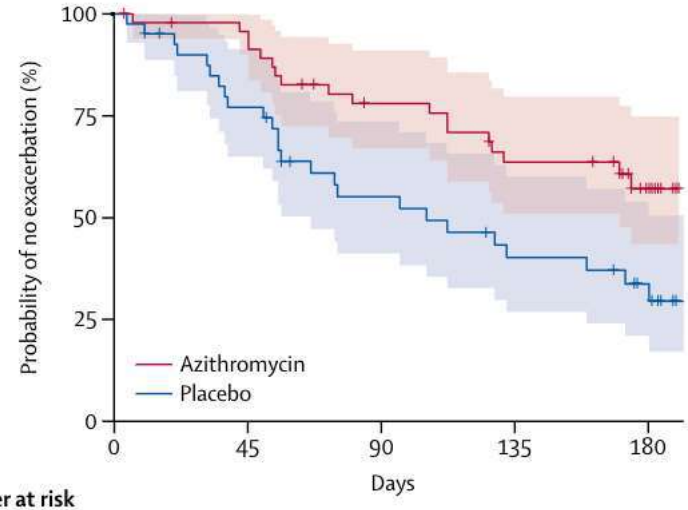
Pediatr Pulmonol. 2016 Feb;51(2):115-32., Werner 2015, ERS guidelines 2009

Management
Antibiotics

Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Helene E Kobbernagel, Frederik F Buchvald, Eric G Haarman, Carmen Casaulta, Samuel A Collins, Claire Hogg, Claudia E Kuehni, Jane S Lucas, Claus E Moser, Alexandra L Quittner, Johanna Raidt, Susanne Rosthøj, Anne L Sørensen, Kim Thomsen, Claudius Werner, Heymut Omran, Kim G Nielsen

- Upper and/or lower airway exacerbations
- Reduction of exacerbations by 50% compared to placebo
- Reduction in the rate of detected pathogenic bacterial species in sputum of more than 50% in the PCD patients receiving azithromycin



Number at risk					
Azithromycin	49	44	33	26	9
Placebo	41	30	19	13	8

Management
Futur perspectives

- Gene therapy

Ciliary Beating Recovery in Deficient Human Airway Epithelial Cells after Lentivirus *Ex Vivo* Gene Therapy

Brigitte Chhin[1], Didier Negre[2,3,4], Olivier Merrot[5], Jacqueline Pham[1], Yves Tourneur[6,7], Denis Ressnikoff[7], Martine Jaspers[8], Mark Jorissen[8], François-Loïc Cosset[2,3,4], Patrice Bouvagnet[1,9,10]*

1 Université de Lyon, Lyon, France, **2** Université de Lyon (UCB-Lyon1), IFR128, Lyon, France, **3** INSERM, U758, Lyon, France, **4** Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France, **5** Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse, Service ORL, Lyon, France, **6** INSERM, UMR886, Cardioprotection, Lyon, France, **7** Centre Commun de Quantimétrie, Université de Lyon, Lyon, France, **8** Ear, Nose, and Throat Department, Head and Neck Surgery, Leuven, Belgium, **9** Hospices Civils de Lyon, Groupe Hospitalier Est, Laboratoire Cardiogénétique, Bron, France, **10** INSERM, CIC 201, Hôpital Louis Pradel, Bron, France

ORIGINAL ARTICLE

Restoring ciliary function to differentiated primary ciliary dyskinesia cells with a lentiviral vector

LE Ostrowski, W Yin, M Patel, J Sechelski, T Rogers, K Burns, BR Grubb and JC Olsen

Management
Futur

- Gene editing

Gene editing of *DNAH11* restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia

Michele Lai [1], Massimo Pifferi [2], Andrew Bush [3], Martina Piras [2], Angela Michelucci [4], Maria Di Cicco [2], Ambra del Grosso [1], Paola Quaranta [1, 5], Chiara Cursi [1], Elena Tantillo [1], Sara Franceschi [6], Maria Chiara Mazzanti [6], Paolo Simi [4], Giuseppe Saggese [2], Attilio Boner [7], Mauro Pistello [1]

Correspondence to Professor Mauro Pistello, Centro Retrovirus e Sezione Virologia, Dipartimento Ricerca Translazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Via San Zeno, 37, Pisa I-56127, Italy; mauro.pistello@med.unipi.it

- Transcript therapy – RNA therapy

Inhaled delivery of a lipid nanoparticle encapsulated messenger RNA encoding a ciliary protein for the treatment of primary ciliary dyskinesia

Caroline J. Woo [a,*], Ayed Allawzi [a], Nicholas Clark [b], Neha Kaushal [b], Tim Efthymiou [b], Maike Thamsen [a], Jane Nguyen [a], Richard Wooster [a], James C. Sullivan [a,c]

PCD center: diagnostic

Patient referral to a PCD diagnostic center

When to think about PCD

- Unexplained neonatal respiratory distress
- Situs abnormality
- Positive family history for PCD
- Chronic lower airway disease:
  - Daily, year-round wet cough in first year of life
  - Chronic/recurrent lower respiratory infection
  - Bronchiectasis on chest CT
- Chronic upper airways disease:
  - Daily, year-round nasal congestion/discharge in first year of life
  - Recurrent otitis media with effusion/hearing loss
  - Chronic pansinusitis (sinus CT)
- Early onset of both upper and lower respiratory tract disease
- Congenital heart defect associated with airways disease
- Fertility Issues

Patient referral to a PCD diagnostic center

Why?

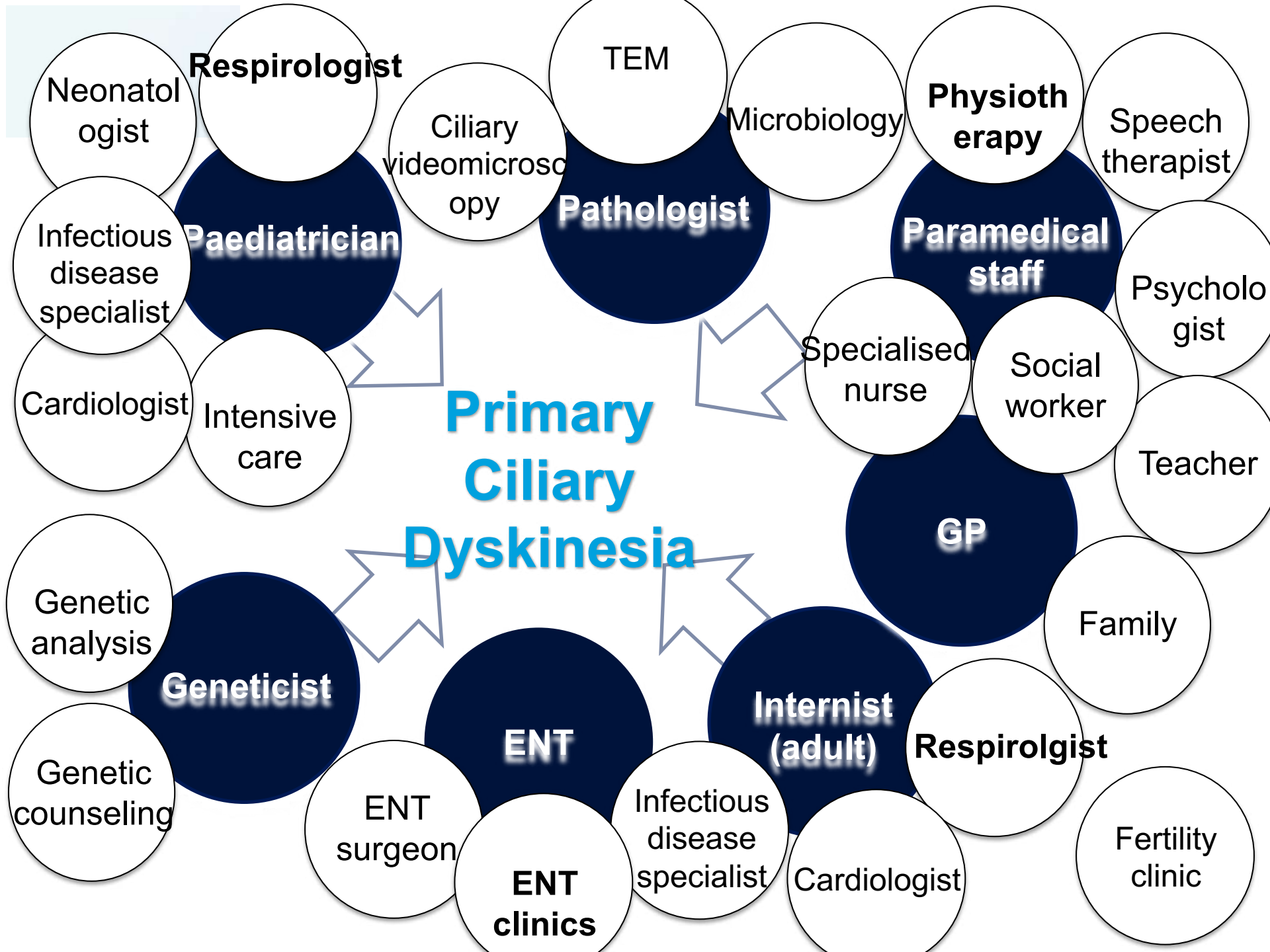
- PCD diagnosis
  - Often missed or delayed
- PCD care
  - Treatments to avoid
  - Treatments efficients in PCD
- National and international registries
  - Research, improving knowledge of PCD
  - For the patient: access to new treatments
- To detect other organs disease (cardiac, fertility,…)
- Genetic counseling

Patient referral to a PCD diagnostic center

- Refer to diagnosis centers
- Depend on diagnostic test availability
- Lack of consensus
- Differential diagnosis to exclude:
    - Cystic fibrosis
    - Immunodeficiency
    - Asthma-Allergic rhinitis
    - Protracted bacterial bronchitis
    - Pulmonary aspiration

- Diagnostic tests:
    - Positive clinical phenotype /PICADAR score
    - Diagnostic ciliary ultrastructure on TEM
    - Persistent and diagnostic ciliary waveform abnormality on DHSV, on multiple occasions
    - Biallelic mutations in one PCD-associated gene
    - > 5year: nasal nitric oxyde during plateau <77 nl/min, on 2 occasions 2 months apart, with CF excluded

PCD center: follow up


Primary Ciliary Dyskinesia
Paediatrician
Neonatologist
Respirologist
Infectious disease specialist
Cardiologist
Intensive care
Pathologist
TEM
Ciliary videomicroscopy
Microbiology
Paramedical staff
Physiotherapy
Speech therapist
Psychologist
Specialised nurse
Social worker
Teacher
GP
Family
Internist (adult)
Respirolgist
Cardiologist
Infectious disease specialist
Fertility clinic
ENT
ENT surgeon
ENT clinics
Geneticist
Genetic analysis
Genetic counseling

PCD Follow up Center

- **Multidisciplinary**
- Minimum 1-2 visits /year
- In collaboration with the local GP, ENT, respirologist
- Multidisciplinary follow up:
  - Paediatric respirologist
  - Adult respirologist
  - ENT
  - Respiratory physiotherapist
  - Specialised nurse (patient education, follow up organization, PCD registry, transition program support,…)
  - Psychologist
  - Social worker
  - And: cardiologist, reproductive medicine,…

REGISTRES DCP

- PCD national and international registry (ERN Lung)
- PCD International cohort (iPCD registry-Follow PCD database)

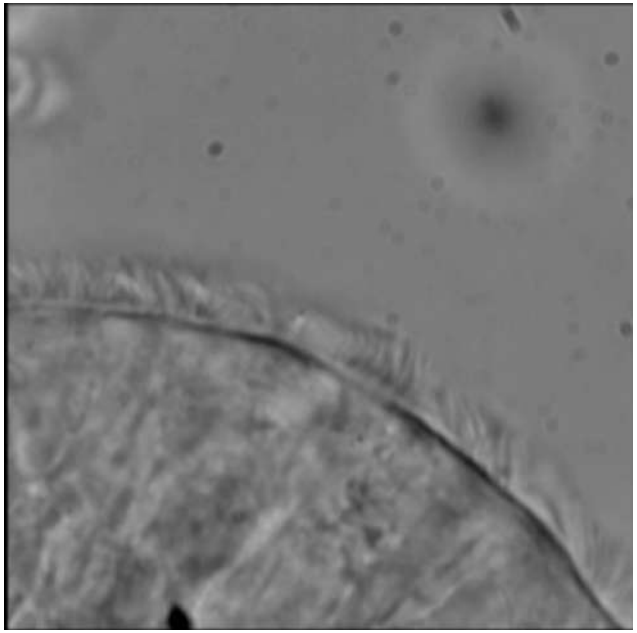
=> to improve knowledege about PCD evolution

=> to improve knowledge about PCD phenotypes

=> to improve PCD care

=> access to new experimental treatments

Thank you!



centre.dcp@chuliege.be

Référer un patient au centre de diagnostic de DCP du CHU de Liège

Comment faire?

- Contact
  - Une adresse mail: **centre.dcp@chuliege.be**
  - Un numéro de téléphone: 04/323 26 64
- Avec les informations du patient à contacter:
  - Nom
  - Date de naissance
  - Langue parlée
  - Numéro de téléphone et/ou adresse e-mail
  - Score PICADAR
  - Dernier courrier (pneumologie, ORL,…)
  - Copie des bilans déjà réalisés (bilan allergologique, immunitaire, mucoviscidose, CT scan thorax,…)

Référer un patient au centre de diagnostic de DCP du CHU de Liège

Consignes pour le patient

- Avoir sa liste de médicaments et son dossier médical
- Arrêter les traitements inhalés (Symbicort, Sérétide, Ventolin, Flixotide,…) et nasaux topiques (Nasonex, Mométasone, Avamys) 24h avant la consultation
- Pas d'infection respiration dans les 4 semaines précédant le rendez-vous (contacter le centre DCP pour annuler le RDV si infection)
- Prévoir la matinée pour tous les tests
- Résultats attendus après 4-12 mois
- Coût: microscopie électronique et génétique remboursés, NO nasal non remboursé (15euros/test), vidéomicroscopie ciliaire non remboursé (80 euros pour l'ensemble des tests)

Asthme pédiatrique: quelle prise en charge pour quel patient ?

Thierry De Saint Moulin
Clinique St Pierre, Ottignies

All that wheezes is not asthma…

Dr Chevalier JACKSON, 1865, 16-86

Boston Medical Quaterly

< 6 ans :

- **infections ORL récidivantes:** *toux, catarrhes naso-pharyngés*
- **RGO :** *vomissements récurrents, symptômes post-prandiaux/décubitus*
- **inhalations de corps étranger :** *début brutal lié aux jeux/repas, wheezing unilatéral*
- **trachéomalacie – malformations trachéales :** *respiration bruyante dès la naissance, majorée lors des pleurs/repas*
- **bronchodysplasie :** *prématurité, ventilation, oxygénothérapie prolongée*
- **DCP :** *toux productives, infections profondes récurrentes, otorrhées, situs inversus (50%)*
- **mucoviscidose :** *toux précoces, infections récidivantes, diarrhées, retard de croissance*
- **cardiopathie congénitales :** *souffle cardiaque, cyanose, retard de croissance*
- **anneaux vasculaires :** *respiration bruyante en continu, précoce*
- **déficits immunitaires :** *infections récurrentes et retard de croissance*
- **bronchectasies :** *toux productives, infections profondes récurrentes*

6 à 12 ans :

- **Inhalation de corps étranger :** *début brutal, wheezing unilatéral*
- **Rhino-sinusites chroniques :** *obstruction nasale, rhinorrée, hemmage*
- **Bronchectasies :** *toux productives, infections profondes récurrentes*
- **Bronchodysplasie :** *prématurité, symptômes périnataux*
- **DCP :** *toux productives, infections profondes récurrentes, otites, sinusites*
- **Mucoviscidose :** *toux permanentes et secrétoires, symptômes gastro-intestinaux*
- **Cardiopathie congénitales :** *souffle cardiaque*

> 12 ans :

- **Dyskinésie laryngée :** *wheezing inspiratoire*
- **Rhino-sinusites chroniques :** *obstruction nasale, rhinorrée, hemmage*
- **Hyperventilation :** *malaises, paresthésies, spasmes carpo-pédaux*
- **Inhalation CE :** *début brutal*
- **DCP :** *toux productives, infections profondes récurrentes, otites, sinusites*
- **Mucoviscidose :** *toux permanentes et secrétoires, symptômes gastro-intestinaux*
- **Cardiopathie congénitales :** *souffle cardiaque*
- **Déficit en α1-antitrypsine :** *dyspnée, histoire familiale d'emphysème précoce*

ANAMNESE EVOCATRICE

- **Wheezing**
- **Dyspnée et oppression thoracique**
- **Toux sèches**

Symptômes variables dans le temps et dans leur intensité (nuit!), précipités par les infections virales, le froid, l'effort physique, les challenges allergéniques, le rire

… "mais pas que"

Les Taskforce de l'ERS ne valident pas :

- de diagnostic basé **exclusivement sur les symptômes**,
- de diagnostic basé exclusivement sur **l'amélioration des symptômes sous traitement de fond**.

European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years

Erol A. Gaillard, Claudia E. Kuehni, Steve Turner, Myrofora Goutaki, Karl A. Holden, Carmen C.M. de Jong, Christiane Lex, David K.H. Lo, Jane S. Lucas, Fabio Midulla, Rebeca Mozun, Giorgio Piacentini, David Rigau, Bart Rottier, Mike Thomas, Thomy Tonia, Jakob Usemann, Ozge Yilmaz, Angela Zacharasiewicz, Alexander Moeller

European Respiratory Journal 2021 58: 2004173; **DOI:** 10.1183/13993003.04173-2020

DIAGNOSTIC

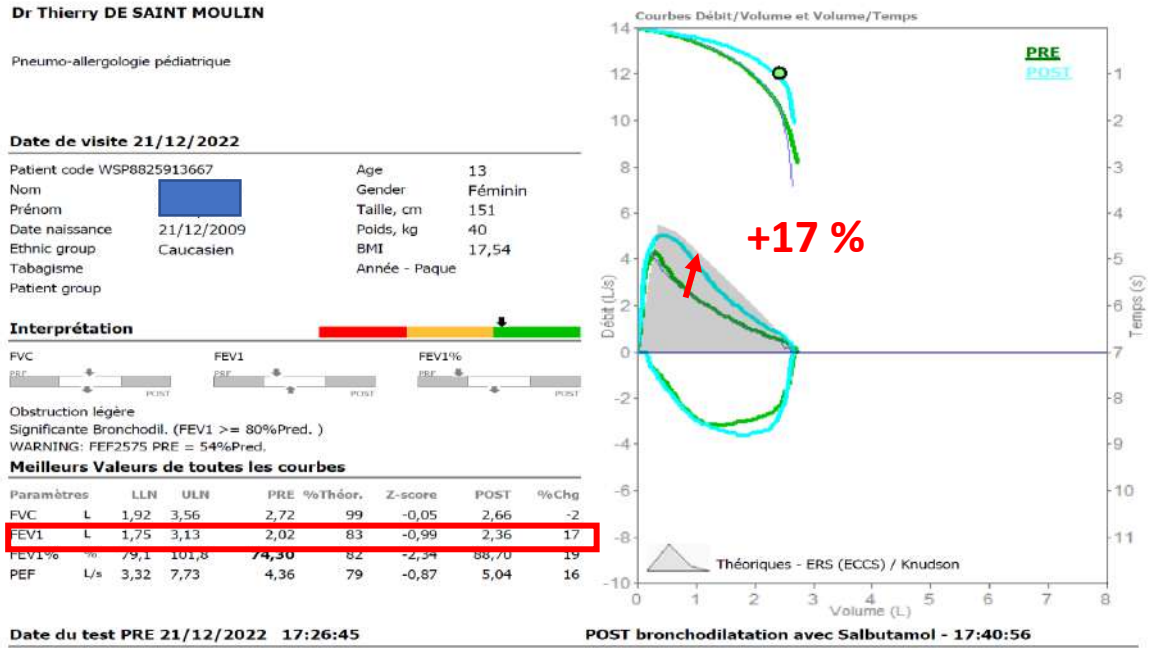
1. **Réduction des débits expiratoires :**

   VEMS

   VEMS/CVF < 0.85

2. **Variabilité anormale des paramètres fonctionnels respiratoires :**

   - **Test de bronchodilatation : VEMS +12%**



Dr Thierry DE SAINT MOULIN

Pneumo-allergologie pédiatrique

Date de visite 21/12/2022

Patient code WSP8825913667		Age	13
Nom	[redacted]	Gender	Féminin
Prénom		Taille, cm	151
Date naissance	21/12/2009	Poids, kg	40
Ethnic group	Caucasien	BMI	17,54
Tabagisme		Année - Paque	
Patient group			

Interprétation

FVC — FEV1 — FEV1%

Obstruction légère
Significante Bronchodil. (FEV1 >= 80%Pred.)
WARNING: FEF2575 PRE = 54%Pred.

Meilleurs Valeurs de toutes les courbes

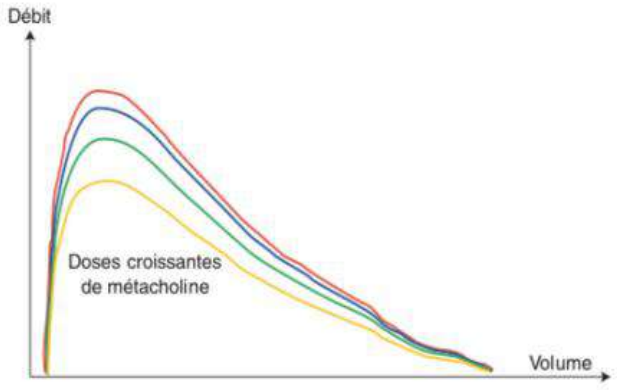
Paramètres		LLN	ULN	PRE	%Théor.	Z-score	POST	%Chg
FVC	L	1,92	3,56	2,72	99	-0,05	2,66	-2
FEV1	L	1,75	3,13	2,02	83	-0,99	2,36	17
FEV1%	%	79,1	101,8	74,30	82	-2,34	88,70	19
PEF	L/s	3,32	7,73	4,36	79	-0,87	5,04	16

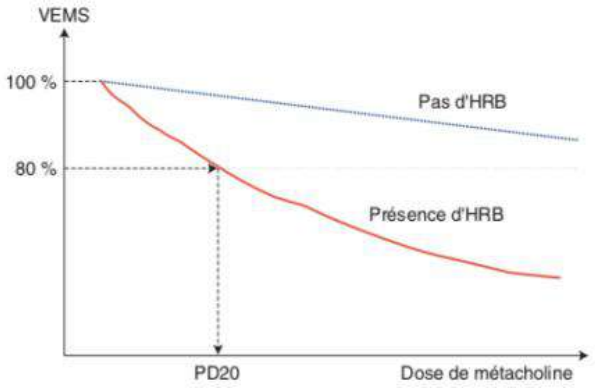
Date du test PRE 21/12/2022 17:26:45

POST bronchodilatation avec Salbutamol - 17:40:56

DIAGNOSTIC

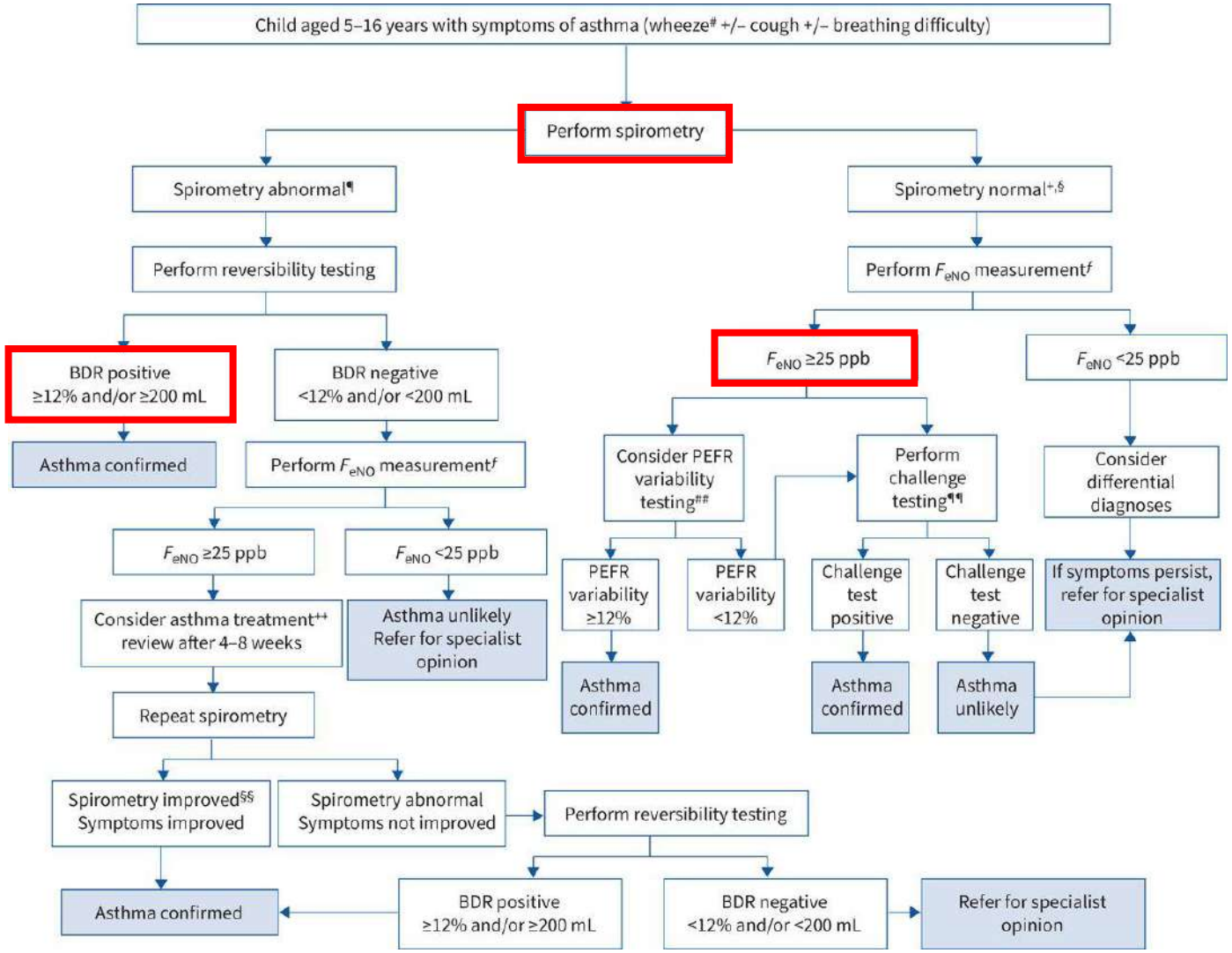
1. **Réduction des débits expiratoires :**
   VEMS
   VEMS/CVF < 0.9
2. **Variabilité anormale des paramètres fonctionnels respiratoires :**
   - Test de bronchodilatation : VEMS +12%
   - Test de **provocation bronchique : VEMS -20% (détermination PD20 ≤ 8 mgr/ml)**





DIAGNOSTIC

1. **Réduction des débits expiratoires :**
   VEMS
   VEMS/CVF < 0.9
2. **Variabilité anormale des paramètres fonctionnels respiratoires :**
   - Test de bronchodilatation : VEMS +12%
   - Test de provocation bronchique : VEMS -20% (détermination PD20)
   - Test à l'effort : VEMS -12%
   - (variation du DEP à domicile pendant 2 semaines > 13%)
   - (variation du VEMS > 12% entre différentes consultations)
3. **FeNO ≥ 25 ppb**



GAILLARD et al, Eur Respir J 2021

Recommandations diagnostiques parfois différentes :

Recommandations	VEMS	VEMS/CVF	FeNO	Variabilité du DEP
GINA	/-/	< 85%	/-/	≥ 12%
ERS	< 80%	< 80%	≥ 25 ppb	≥ 12%
NICE/BTS	/-/	< 70%	≥ 35 ppb	≥ 20%

Pooja Devani, David K H Lo & Erol A Gaillard (2022) Practical approaches to the diagnosis of asthma in school-age children Expert Review of Respiratory Medicine

Quelques considérations sur la spirométrie en pédiatrie :

- Corrélation avec les symptômes d'asthme : pas toujours bonne !
- « ***Traiter une clinique ou une spiro*** » ?
  - ✓ le **score symptomatique** l'emporte !
  - ✓ à la différence des adultes, beaucoup d'enfants retrouvent des **EFR normales entre les exacerbations**,
  - ✓ la **sensibilité du test de bronchodilatation** (cut-off 12%) est faible (30,4%),
  - ✓ la persistance d'un test de bronchodilatation positif (**VEMS ↗ > 12%**) sous traitement est un critère de mauvais équilibre de l'asthme,
  - ✓ un **VEMS < 60** % reste un facteur de risque sévère d'exacerbations,
  - ✓ **EFR normales <-> score symptomatique élevé** : remettre en question le diagnostic d'asthme :

    RGO ?
    Foyer ORL chronique ?
    Cardiopathie ?

Quelques considérations sur le FeNO en pédiatrie :

- NO généré par l'oxyde nitrique-synthase, enzyme inductible par l'IL13,
- Dosage recommandé APRES la spirométrie et le test de bronchodilatation,
- Limitation : seule la sensibilisation allergique est fortement corrélée avec l'élévation du FeNO,
- Dans la plupart des études pédiatriques, cut-off à 20 ppb :

  Haute sensibilité (86%) et spécificité (89%),

  Valeur prédictive positive (92%) et négative (80%) pour le diagnostic d'asthme chez l'enfant,

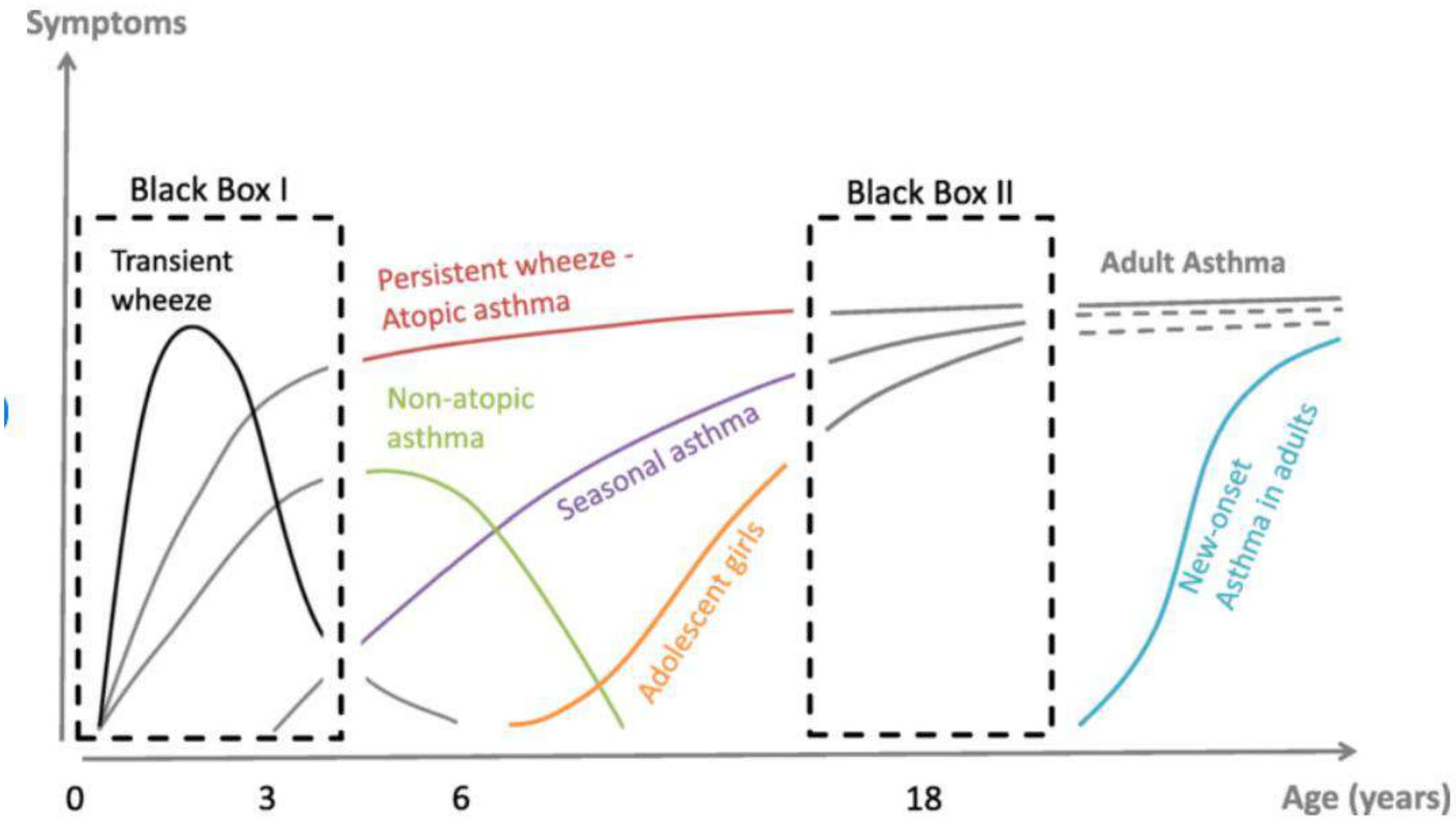
  - ***> 50 ppb : suggestif d'une éosinophilie dans les voies aériennes et d'une future bonne réponse aux corticoïdes inhalés,***
  - ***< 25 ppb : n'exclut pas l'asthme !***

Harnan S, ret al . Value Health. (2015)
Peirsman EJ et al. Pediatr Pulmonol. (2014)
Sivan Y et al J Pediatr. (2009)

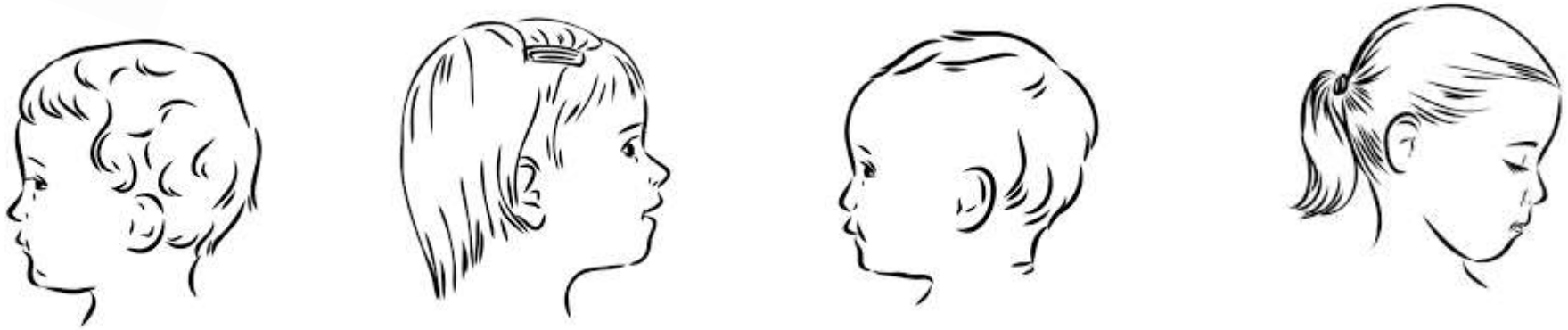
Facteurs indépendants de l'asthme influençant le FeNO :

facteur	*influence*
Âge	↗ avec l'âge (VN pédiatriques << adultes)
Taille	↗ avec la taille de l'enfant
Genre	↗ chez les garçons
Race	↗ dans la race noire (> caucasiens)
Tabagisme passif	↘ si exposition tabagique
Sensibilisation allergique	↗ chez l'enfant atopique
Infection respiratoire	↘ en cas d'infection respiratoire
Alimentation	↗ si consommation d'aliments riches en nitrites
Technique	Résultats inadaptés si flux exhalatoire non maintenu

Et < 5 ans, sans possibilité de réalisation d'EFR ?



Et avant les EFR ? Recours à des outils de prédictions validés



API (asthma positive index de Tucson) *USA*

Modified Asthma Predictive Index (mAPI)
for children under 3 years of age with **ALL of the following:**

4 wheezing exacerbations in past year, with 1 physician-confirmed episode

Plus one major criteria OR 2 minor criteria

Major criteria - 1 of the following:

- **Parental history** (mother with childhood asthma, father with exercise-induced asthma)
- Physician-diagnosed **atopic dermatitis (eczema)**
- **Allergic sensitization** to aeroallergen (**dust mite**, cat, dog, mold, grass, trees, weeds)

Minor criteria - 2 of the following:

- Allergic sensitization to **food** milk, egg, or peanut (positive skin or blood test)
- Wheezing unrelated to colds
- Blood eosinophilia ≥4% of white blood cell count (WBC)

Positive index: **76% risk of asthma** during school years

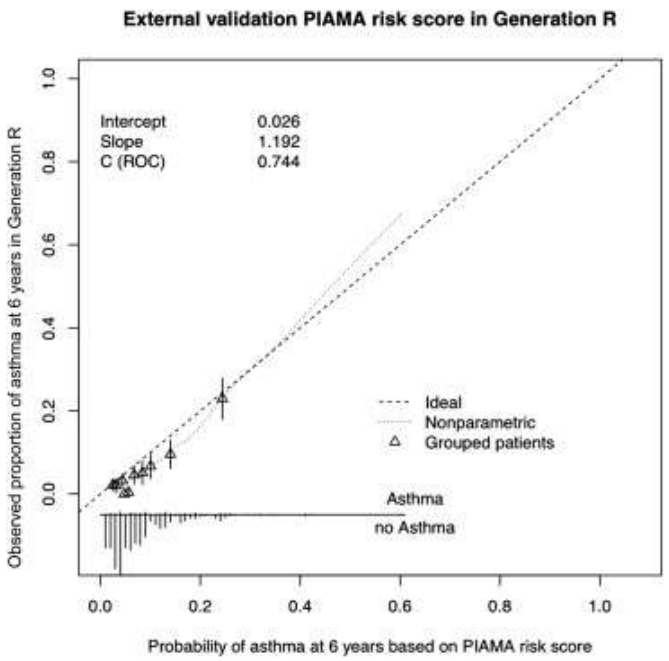
Negative index: **95% chance of not having asthma** during school years

AllergyGoAway.com, JACI 2010: 126(2):212-6, updated: 2015

PIAMA score (Prevention and incidence of asthma and Mite Allergy) *Netherlands*

Sex	Female 0	Male +2
Medium/low parental education	**No 0**	Yes +1
Parental asthma	**No 0**	Yes +4
Preterm birth (<37 wk)	**No 0**	Yes +1
Wheezing frequency	1-3 times/year	+4
	≥4 times/year	+7
Wheezing/dyspnea apart from colds	**No 0**	Yes +2
Eczema	**No 0**	Yes +6

PIAMA Risk Score	Risk of Asthma by School Age
≤7	≤5%
8-15	6%-22%
≥16	25%-60%



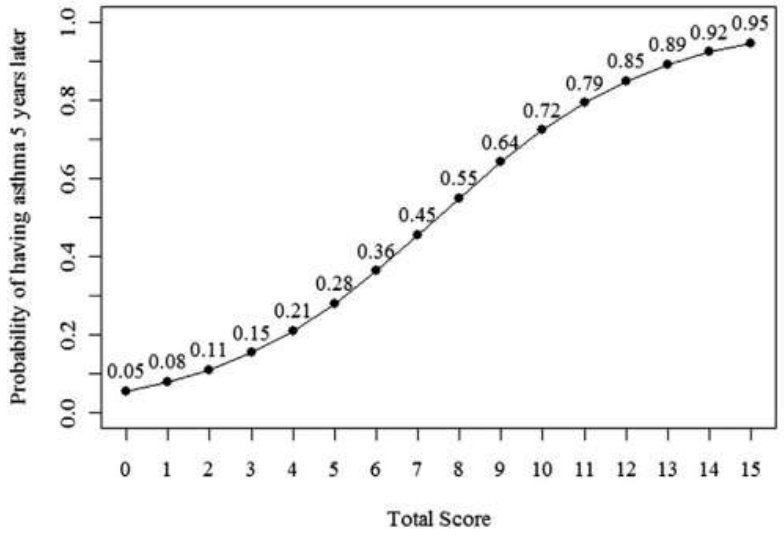
Brunekreef et al, Pediatr Allergy Immunol 2002

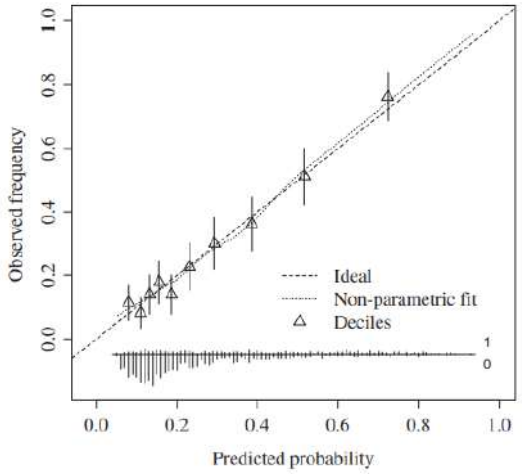
Leicester Tool Prevention Asthma *(UK)*

Asthma Prediction Tool

1.	What is the child's sex?	Female ☐ 0 Male ☐ 1
2.	How old is the child? (in years)	1 ☐ 0 2 ☐ 1 3 ☐ 1
3.	In the last 12 months, has the child had wheezing or whistling in the chest even without having a cold or flu?	No ☐ 0 Yes ☐ 1
4.	How many attacks of wheeze has the child had during the last 12 months?	0-3 ☐ 0 >3 ☐ 2
5.	In the last 12 months, how much did wheezing interfere with the child's daily activities?	No ☐ 0 A little ☐ 1 A lot ☐ 2
6.	Do these wheezing attacks cause him/her to be short of breath?	Never ☐ 0 Sometimes ☐ 2 Always ☐ 3
7.	In the last 12 months, did exercise (playing, running) or laughing, crying or excitement cause wheezing or coughing in the child?	No ☐ 0 Yes ☐ 1
8.	In the last 12 months, did contact with dust, grass, pets or other animals cause wheezing or coughing in the child?	No ☐ 0 Yes ☐ 1
9.	Has the child ever had eczema?	No ☐ 0 Yes ☐ 1
10.	Have the child's parents ever suffered from wheezing, asthma or bronchitis?	None ☐ 0 Mother ☐ 1 Father ☐ 1

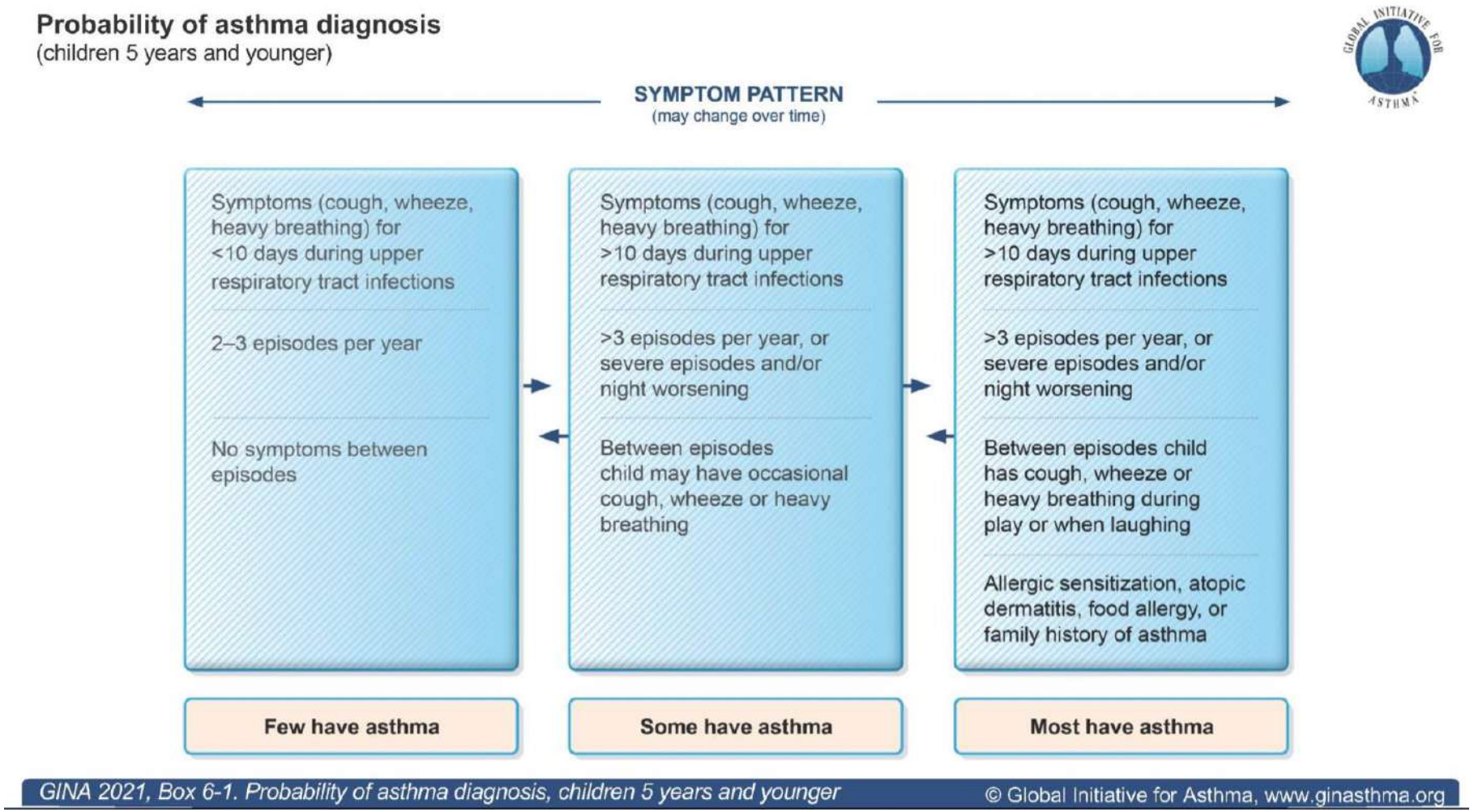
Total Score = SUM= _____





Pescatore et al, JACI 2013

Et avant les EFR ?



GINA 2021, Box 6-1. Probability of asthma diagnosis, children 5 years and younger

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

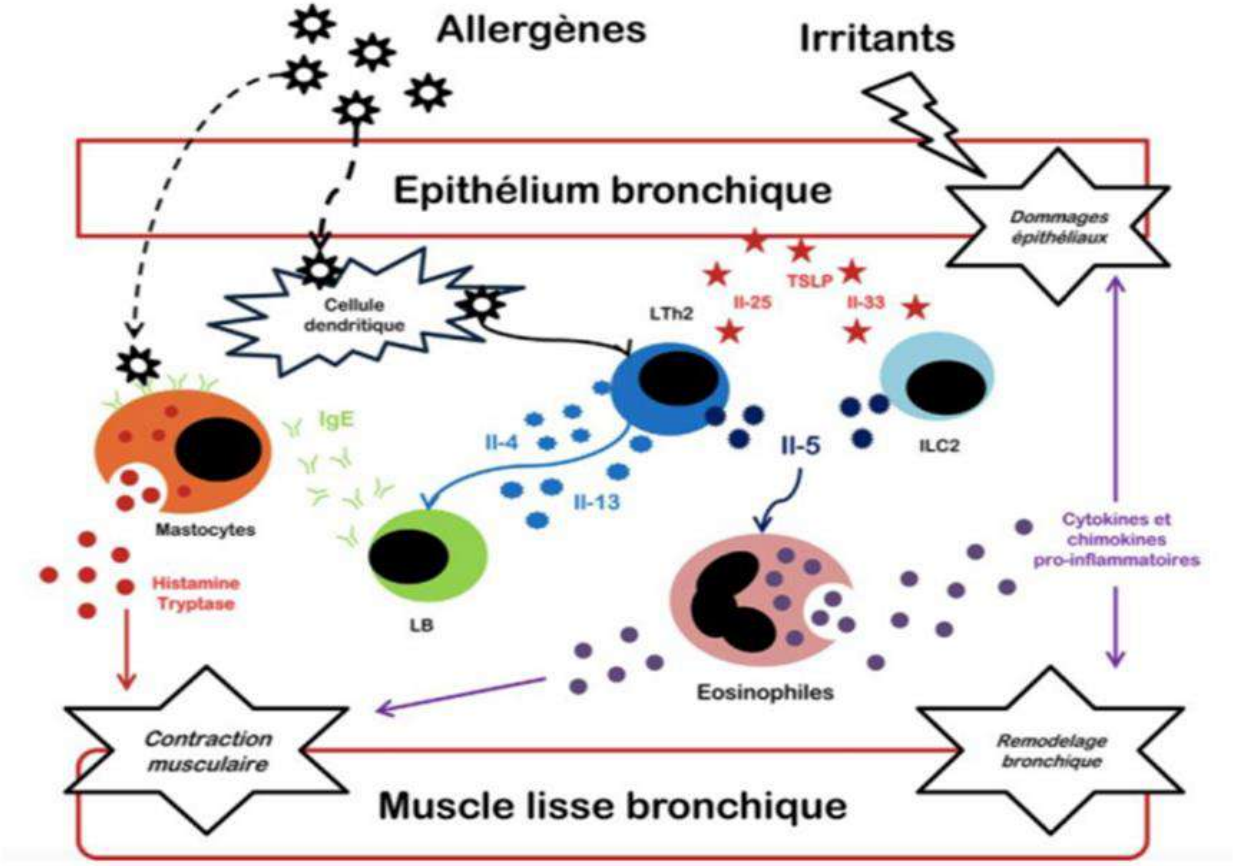
Se méfier de la ***vision réductrice*** de l'asthme comme une **entité unique,** considérant les patients comme un **groupe unique,** à traiter empiriquement **de façon identique…**

L'hétérogénéité de l'asthme dans l'enfance est caractérisée par de multiples **phénotypes** , liés à des mécanismes physiopathologiques différents, qui caractérisent les endotypes.

Très nombreux phénotypes :

- Selon l'inflammation cellulaire :
  - ✓ éosinophilique
  - ✓ non-éosinophilique (ou : neutrophilique)
  - ✓ (mixte)
  - ✓ (paucicellulaire)

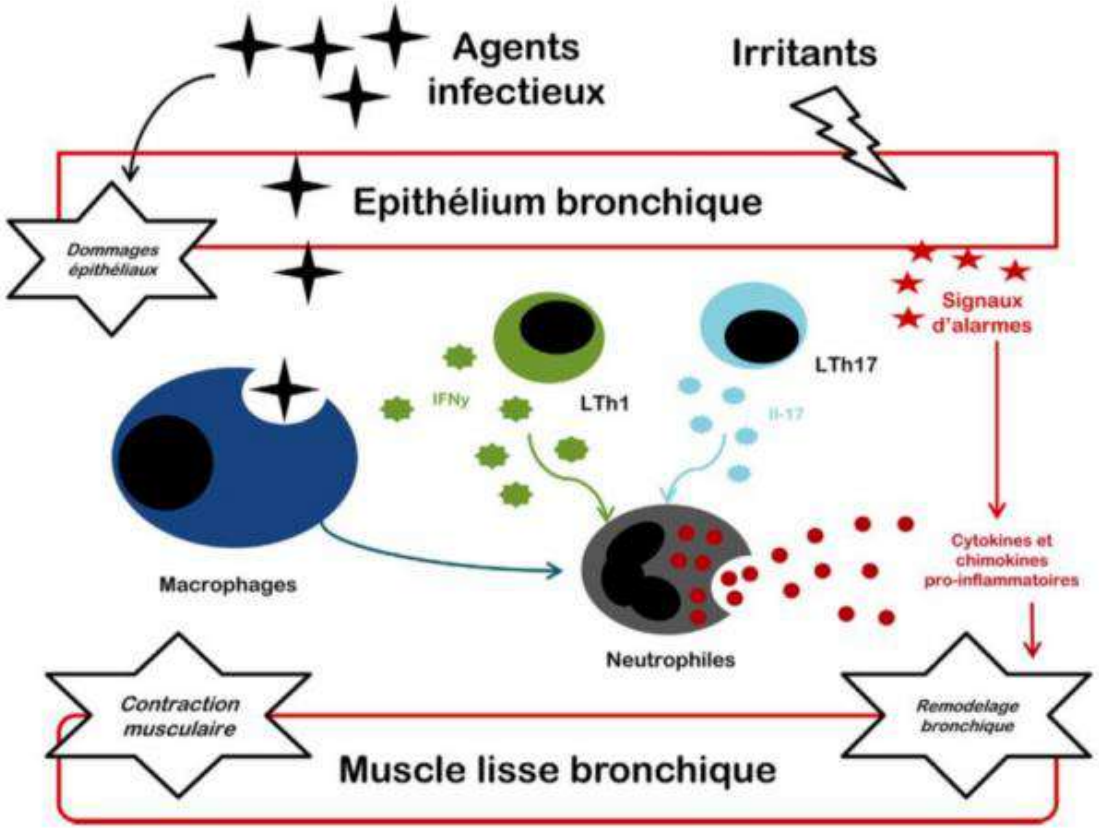
Phénotype éosinophilique:



- **allergique** : le plus fréquent chez l'enfant (75%), souvent associé à des comorbidités (dermatite atopique,rhinite allergique, allergie alimentaire,…)

- **non-allergique** : plus rare (5%), plus sévère.

Phénotype non-éosinophilique (neutrophilique):



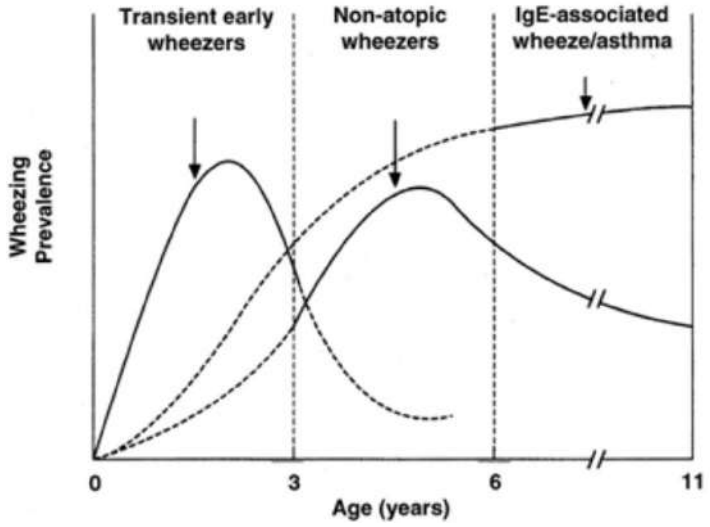
- 20 %
- plus sévères,
- mauvaise réponse au traitement par ICS,
- plus de remodelage bronchique.

Très nombreux phénotypes :

- Selon l'inflammation cellulaire :
  - ✓ éosinophilique
  - ✓ non-éosinophilique (ou : neutrophilique)
- Selon l'âge :
  - ✓ début précoce < 3 ans
  - ✓ début tardif > 12 ans

Phénotypes liés à l'âge:

- Début < ou > 3 ans :



Polymorphisme génétique 17q21 (ORDML3) ?

- Début < ou > 12 ans :

  < 12 ans :

  Garçons
  Atopie

  > 12 ans :

  Filles
  Obésité, tabagisme

cfr inversion du sex-ratio dans l'asthme à l'adolescence;

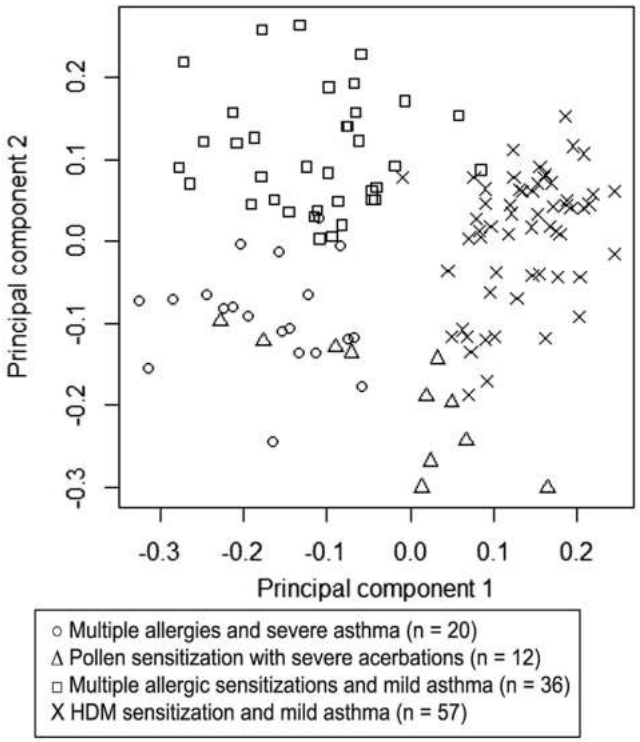
(rôle de la leptine?)

Très nombreux phénotypes:

- Selon l'inflammation cellulaire :
  - ✓ éosinophilique
  - ✓ non-éosinophilique (ou : neutrophilique)
- Selon l'âge :
  - ✓ début précoce < 3 ans
  - ✓ début tardif > 12 ans
- Selon les sensibilisations allergiques : mono/polysensibilisations

Phénotypes liés aux sensibilisations :

- Asthme avec **sensibilisation unique** aux acariens : pronostic /+/
- Asthme associé à une **multi-sensibilisation allergénique** de début précoce : pronostic /-/
- (Asthme lié à des sensibilisations envers **plusieurs épitopes moléculaires**).



Très nombreux phénotypes :

- Selon l'inflammation cellulaire :
  - ✓ éosinophilique
  - ✓ non-éosinophilique (ou : neutrophilique)
- Selon l'âge :
  - ✓ début précoce < 3 ans
  - ✓ début tardif > 12 ans
- Selon les sensibilisations allergiques : mono/polysensibilisations
- Selon le type de sensibilisation

Phénotypes liés au type de sensibilisations :

- Syndrome **fruits-pollens** et exacerbations d'asthme.

Pollens d'arbres

Aulne	Alnus incana	t2
Bouleau	Betula verrucosa	t3
Cèdre du Japon	Cryptomeria japonica	t17

- Sensibilisation aux **moisissures** (ALTERNARIA) et asthme sévère.

Microorganismes

Alternaria alternata	m6
Aspergillus flavus	m228

- Sensibilisation aux **entérotoxines staphylococciques**, polypose naso-sinusienne et asthme réfractaire.

Curvularia lunata	m16
Enterotoxine staphylococcique A	m80
Enterotoxine staphylococcique B	m81
Enterotoxine staphylococcique C	m223
Enterotoxine staphylococcique TSST	m226
Epicoccum purpurascens	m14

Asthme hyperéosinophilique non-atopique avec polypose nasale

Asthme à début précoce avec nombreuses comorbidités allergiques (alternaria)

Asthme neutrophilique chez filles obèses

Buts de la prise en charge de l’asthme

- **Contrôle adéquat des symptômes au quotidien** :

  Pas d’altération de la qualité de vie

  Pas de trouble du sommeil

  Pas d’impact sur les activités physiques

- **Réduire les « risques du futur »** :
  - ✓ réduire la fréquence des exacerbations
  - ✓ assurer une fonction pulmonaire correcte et un bon développement des poumons en croissance
  - ✓ éviter les effets indésirables des traitements de l’asthme.

Définition du contrôle de l’asthme :

Souvent différente pour le jeune patient…

« tout va bien, je ne fais pas de crise, puisque je me sens bien quelques minutes après la prise de mon Ventolin »

« tout va bien, je n’ai plus d’asthme au foot, je dois juste faire mon puff avant le match et au retour dans les vestiaires »

« tout va très bien, je ne fais plus d’asthme depuis que j’ai arrêté l’athlétisme »

« je n’ai plus d’asthme, mais tu ne m’as pas prescrit assez de puffs bleus »

« j’ai arrêté mes traitements, car je n’ai plus d’asthme si j’utilise mon Ventolin le matin et le soir »

« tout va super, je n’ai plus d’asthme depuis 15 jours »

… et pour le pédiatre :

- ✓ fréquence de recours au Ventolin et réversibilité,
- ✓ symptômes nocturnes,
- ✓ absentéisme scolaire,
- ✓ tolérance à l’effort,
- ✓ analyse avec un plus grand recul.

Ai-je bien traité l'asthme de mon patient ?

Pendant les 4 dernières semaines :

- Symptômes d'**asthme en journée** > 2x/semaine ? ***OUI - NON***
- Recours au **SABA** > 2x/semaine ? ***OUI - NON***
- Symptômes **nocturnes** ? ***OUI - NON***
- Symptômes liés à l'**effort physique** ? ***OUI - NON***

Asthme bien contrôlé : 0 « oui »

Asthme partiellement contrôle : 1-2 « oui »

Asthme mal contrôlé : 3-4 « oui »

Traitement en partenariat avec l'enfant et sa famille

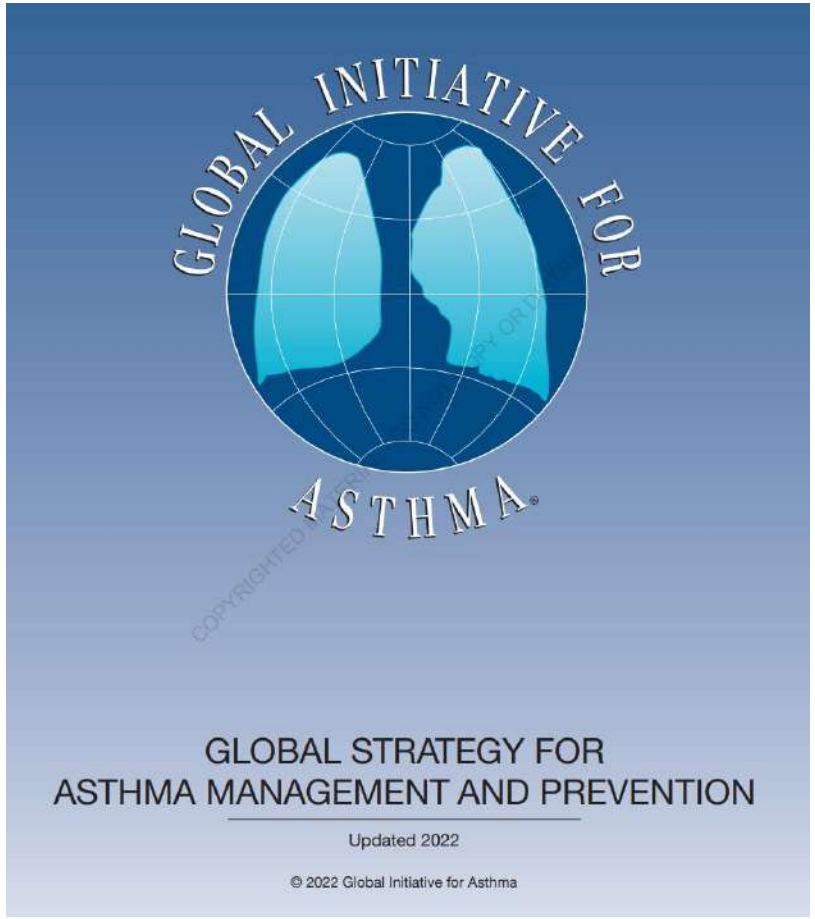
Traitement GINA : ***la base*** !

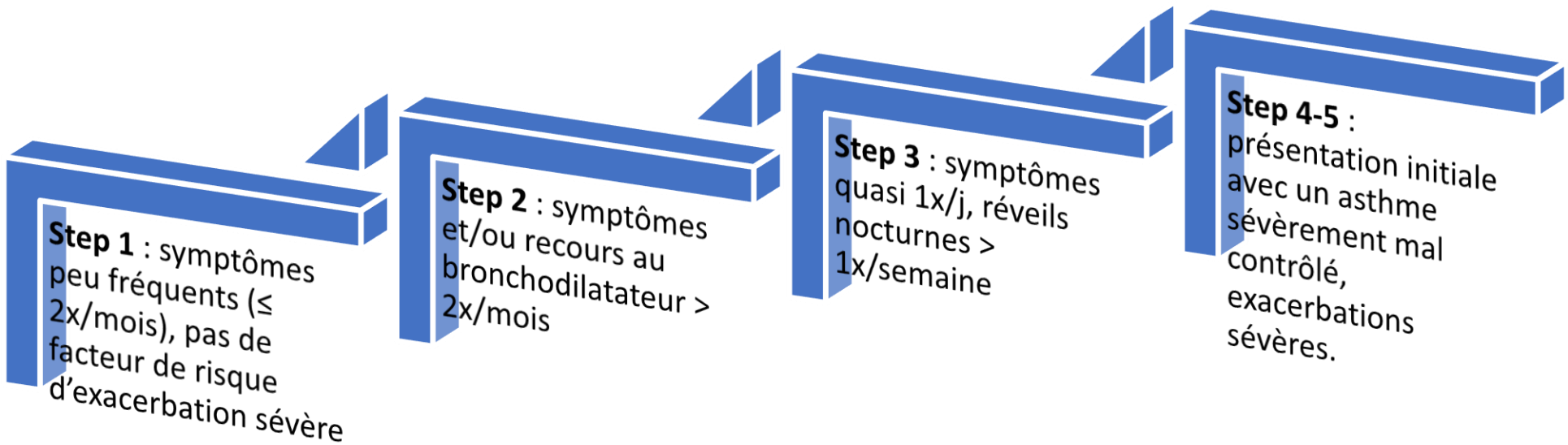
Traitement établi avec un objectif de « self-management » par l'enfant et sa famille.

Traitement « à la carte », en tenant compte :

- du niveau intellectuel
- du niveau social
- de facteurs raciaux
- du niveau de connaissance de la maladie et de ses traitements
- du souhait d'autonomisation
- de la philosophie de vie de la famille.

GINA 2022 : quoi de neuf pour l'asthme pédiatrique ?




Step 1 : symptômes peu fréquents (≤ 2x/mois), pas de facteur de risque d'exacerbation sévère
Step 2 : symptômes et/ou recours au bronchodilatateur > 2x/mois
Step 3 : symptômes quasi 1x/j, réveils nocturnes > 1x/semaine
Step 4-5 : présentation initiale avec un asthme sévèrement mal contrôlé, exacerbations sévères.

Interventions non-pharmacologiques :

- Arrêt du tabagisme passif,
- Activités physiques,
- Perte de poids,
- Éviction des allergènes domestiques,
- Éviction des allergènes extérieurs, des polluants et des conditions météorologiques défavorables,
- Éviction des médicaments pouvant aggraver l’asthme,
- Réduction du stress émotionnel,
- Éviction des aliments cibles, si allergie alimentaire.

GINA 2019: a fundamental change in asthma management

Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents

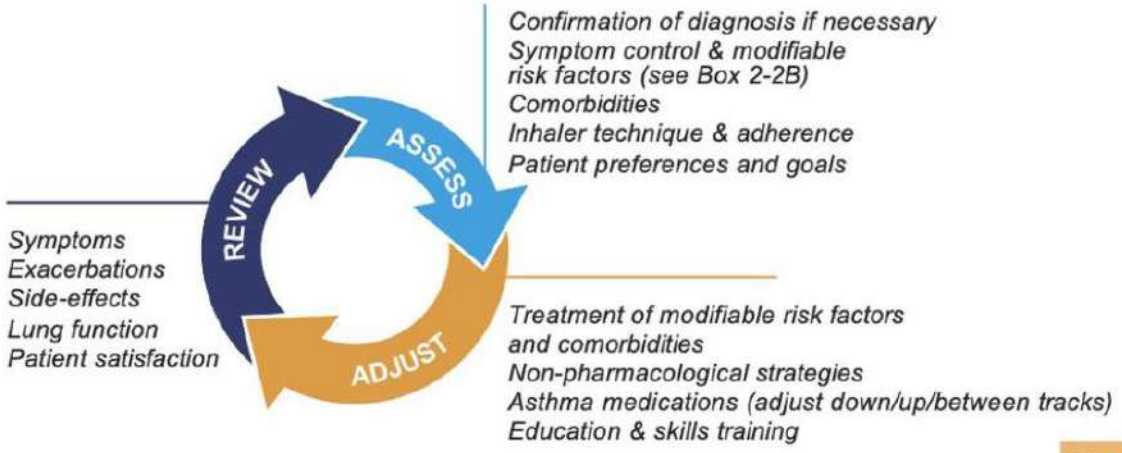
Cite this article as: Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, *et al.* GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046 [https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019].

- Asthme léger : risque significatif d'exacerbations sévères, potentiellement fatales. *(British National Review of Asthma Death, 2014)*
- Usage régulier de SABA :
  - majoration HRB
  - tachyphylaxie (réduction effet bronchodilatateur)
  - majoration éosinophilie et réponse allergique
  - ↗ exacerbations et ↗mortalité *(Hancox, 2000; Nwaru 2020)*

RETRAIT DES SABA (short-acting β2 agonists) dans le traitement de l'asthme intermittent après 12 ans !

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

STEPS 1 – 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol	Low dose maintenance ICS-formoterol	Medium dose maintenance ICS-formoterol	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

See GINA severe asthma guide

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Take ICS whenever SABA taken	Low dose maintenance ICS	Low dose maintenance ICS-LABA	Medium/high dose maintenance ICS-LABA	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed short-acting beta$_2$-agonist

Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)				
	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects*

GINA 2022, Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

NEW

CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

STEPS 1 – 2
As-needed low dose ICS-formoterol

STEP 3
Low dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4
Medium dose maintenance ICS-formoterol

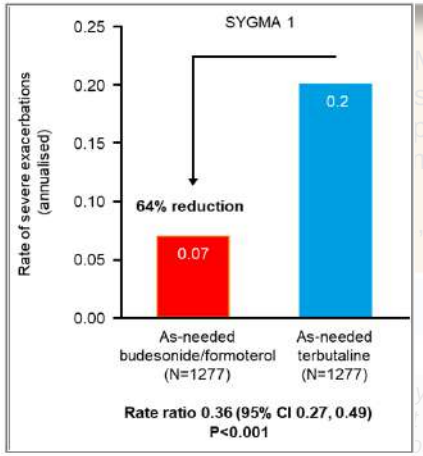
STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol,
± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

ICS-formoterol dans l'asthme léger :

- Comparé avec **SABA à la demande :**
  - 55 % réduction d'exacerbations,
  - 65 % réduction de visite en salle d'urgences / d'hospitalisations.
- Comparé avec **ICS à faible dose :**
  - Risque similaire d'exacerbations sévères,
  - 37 % réduction de visite en salle d'urgence / d'hospitalisations.

(Crossingham et al, Cochrane 2021)



O'Byrne et al, NEJM 2018

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (see Box 2-2B)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient preferences and goals

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications (adjust down/up/between tracks)
Education & skills training

CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol

NEW

ICS-formoterol	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 4** Medium dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R,

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

STEP 1 Take ICS whenever SABA taken	**STEP 2** Low dose maintenance ICS	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-LABA	**STEP 4** Medium/high dose maintenance ICS-LABA	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed short-acting beta$_2$-agonist

Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects*

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (see Box 2-2B)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient preferences and goals

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications (adjust down/up/between tracks)
Education & skills training

CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

STEPS 1 – 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol	Low dose maintenance ICS-formoterol	Medium dose maintenance ICS-formoterol	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

See GINA severe asthma guide

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER**

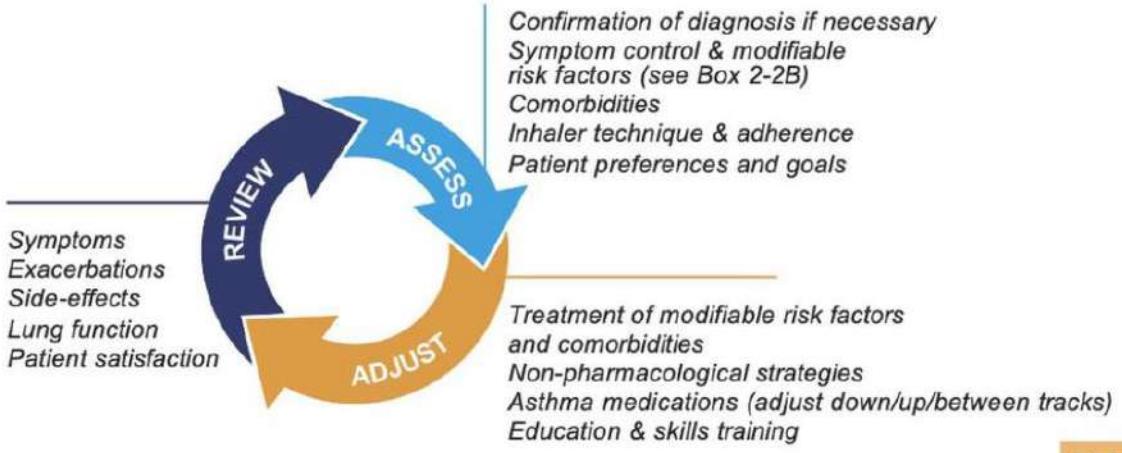
STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
	Low dose	Low dose maintenance ICS-LABA	Medium/high dose maintenance ICS-LABA	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE,

Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects*

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



NEW

CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

STEPS 1 – 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol	Low dose maintenance ICS-formoterol	Medium dose maintenance ICS-formoterol	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Take ICS whenever SABA taken	Low dose maintenance ICS	Low dose maintenance ICS-LABA	Medium/high dose maintenance ICS-LABA	Add-on LAMA Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed short-acting beta$_2$-agonist

See GINA severe asthma guide

Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)	*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects*

GINA 2022, Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Children 6-11 years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review

Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (see Box 2-2B)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Child and parent preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications (adjust down or up)
Education & skills training

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Child and parent satisfaction

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

NEW

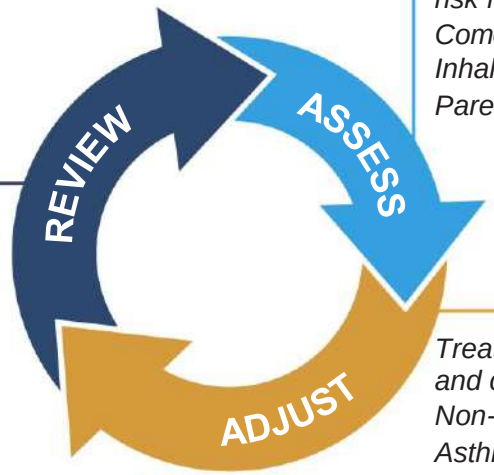
	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER to prevent exacerbations and control symptoms	Low dose ICS taken whenever SABA taken	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for children)	Low dose ICS-LABA, OR medium dose ICS, OR very low dose* ICS-formoterol maintenance and reliever (MART)	Medium dose ICS-LABA, OR low dose† ICS-formoterol maintenance and reliever therapy (MART). Refer for expert advice	Refer for phenotypic assessment ± higher dose ICS-LABA or add-on therapy, e.g. anti-IgE, anti-IL4R
Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)	*Consider daily low dose ICS*	*Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken*	*Low dose ICS + LTRA*	*Add tiotropium or add LTRA*	*Add-on anti-IL5 or, as last resort, consider add-on low dose OCS, but consider side-effects*
RELIEVER	As-needed short-acting beta$_2$-agonist (or ICS-formoterol reliever in MART in Steps 3 and 4)				

**Very low dose: BUD-FORM 100/6 mcg*
†Low dose: BUD-FORM 200/6 mcg (metered doses).

Box 3-5B © Global Initiative for Asthma 2022, www.ginasthma.org

Children 5 years and younger

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response



Exclude alternative diagnoses
Symptom control & modifiable risk factors
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Parent preferences and goals

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Parent satisfaction

Treat modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications
Education & skills training

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)	*Consider intermittent short course ICS at onset of viral illness*	*Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or intermittent short course of ICS at onset of respiratory illness*	*Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral*	*Add LTRA, or increase ICS frequency, or add intermittent ICS*
RELIEVER	As-needed short-acting beta$_2$-agonist			
CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:	Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptom pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. ≥3 per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral. Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or ≥3 exacerbations per year.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS	Asthma not well-controlled on double ICS
			Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	

Box 6-5 © Global Initiative for Asthma 2022, www.ginasthma.org

Dose de corticostéroïdes inhalés :

Inhaled Corticosteroids: Available Products and Strengths (mcg unless noted)	Low-Dose (mcg/day) Steps 2 and 3			Medium-Dose (mcg/day) Steps 3 and 4			High-Dose (mcg/day) Steps 5 and 6		
Age group (yr)	0–4	5–11	≥ 12	0–4	5–11	≥ 12	0–4	5–11	≥ 12
Beclomethasone	N/A	80–160	80–240	N/A	> 160–320	> 240–480	N/A	> 320	> 480
QVAR HFA 40, 80									
Budesonide	N/A	180–400	180–600	N/A	> 400–800	> 600–1200	N/A	> 800	> 1200
Pulmicort DPI 90, 180									
Budesonide suspension for nebulization Pulmicort Respules 0.25, 0.5, 1 mg	0.25–0.5 mg	0.5 mg	N/A	> 0.5–1 mg	1 mg	N/A	> 1 mg	2 mg	N/A
Ciclesonide[a,b] Alvesco HFA 80, 160	N/A	N/A	160	N/A	N/A	320	N/A	N/A	640
Flunisolide HFA Aerospan 80	N/A	160	320	N/A	320	> 320–640	N/A	≥ 640	> 640
Fluticasone Flovent HFA 44, 110, 220	176	88–176	88–264	>176–352	> 176–352	> 264–440	> 352	> 352	> 440
Flovent DPI 50, 100, 250	N/A	100–200	100–300	N/A	> 200–400	> 300–500	N/A	> 400	> 500
Fluticasone furoate Arnuity Ellipta 100, 200[a,c]	N/A	N/A	100	N/A	N/A	200 (maximum dose)	N/A	N/A	N/A
Mometasone Asmanex DPI 110, 220 (delivers 100 and 200 mcg/puff)[c]	100 (age 4 only)	100	200	100 (age 4 only)	100	400	100 (age 4 only)	100	> 400
Asmanex MDI 100, 200[d]	N/A	N/A	200	N/A	N/A	400	N/A	N/A	> 400

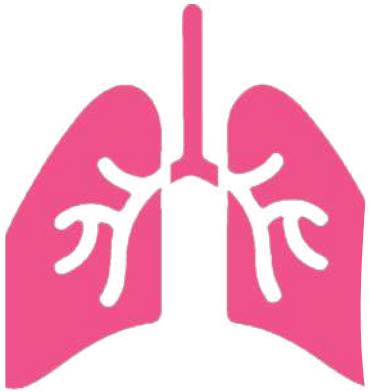
Meredith AH. Pulmonary disorders, gout, and adult immunizations. *ACCP Updates in Therapeutics*, 2019.

Dose de corticostéroïdes inhalés :

Corticostéroïde inhalé	Dose journalière faible (µgr/jour)	Dose journalière moyenne (µgr/jour)	Dose journalière élevée (µgr/jour)
Dipropionate de béclométasone (Qvar, Inuvair)	50-100	>100-200	>200-400
Budésonide (Miflonide, Budesonide Novolizer, Symbicort)	100-200	>200-400	>400-800
Propionate de fluticasone (Flixotide, Flutiform, Seretide)	50-100	>100-250	>250-500

Take-home messages :

- Diagnostic de 1ère ligne : spirométrie et test de bronchodilatation, (FeNO)
- Nombreux phénotypes différents ! Place pour la médecine personnalisée
- Plus de place pour les SABA comme seul traitement; nouveau paradigme pour l'asthme léger : tous doivent disposer d'un ICS
  - ICS-LABA > 12 ans
  - ICS si prise de SABA chez les 6-11 ans
- Le GINA revoit régulièrement ses recommandations (cfr < 5 ans)
- Développements récents dans le traitement de l'« asthme sévère » vs « asthme difficile à traiter » …



Nouveaux traitements dans l'asthme sévère

Nicolas Lefèvre
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola

Congrès du GBPF - 22 avril 2023

Prévalence de l'asthme sévère

1. Combien de patients souffrant d'asthme sévère traitez-vous?

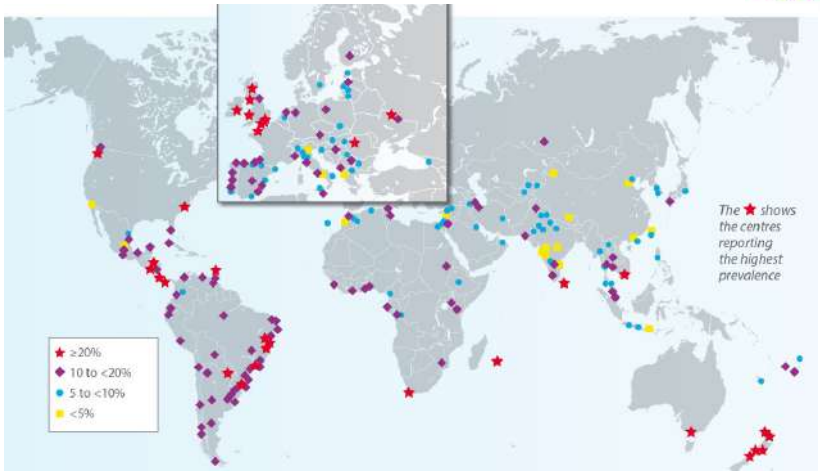
A. Aucun
B. Entre 1 et 5
C. Entre 6 et 10
D. Entre 10 et 20
E. Entre 20 et 50

Thérapies dans l'asthme sévère

2. Quel traitement utilisez-vous dans l'asthme sévère

A. Corticothérapie systémique
B. Omalizumab (anti-IgE)
C. Mepolizumab (anti-IL5)
D. Dupilimab (anti-IL4 et anti-IL13)
E. Aucune de ces propositions

Prevalence de l'asthme



ISAAC
(Lai, Thorax 2009)

Prévalence de l'asthme sévère

La majorité des enfants asthmatiques sont contrôlés avec des doses faibles à moyennes de corticoïdes inhalés

- < 500 mcg/j de fluticasone ou équivalent

La persistance des symptômes est rare en cas de traitement maximal

- doses élevées de CSI ou corticostéroïdes oraux

L'asthme sévère ne représente que 2 à 5 % des enfants asthmatiques (Alonso 2017)

- coût élevé avec près de 50 % de toutes les dépenses liées à l'asthme (Smith 1997)

Prévalence de l'asthma sévère

Associé à une morbi-mortalité importante

- Risque élevé de complications incluant les effets secondaires liés aux medicaments (CSO) et les exacerbations sévères
- Altération de la qualité de vie *(Ramratnam 2017)*

Contexte allergique dans la petite enfance fréquent

- IgE ou tests cutanés positifs, dermatite atopique (Fitzpatrick 2006)

Diagnostic incorrect >50% des patients référés pour asthma sévère

- Asthme difficile à traiter ou pathologies mimant un asthme *(Cook 2017, Barsky 2018)*

Définitions multiples

Source	Définition	Thérapie haute dose	Mauvais contrôle	Crises
GINA 2022	Asthme nécessitant un traitement de niveau 4 ou 5, ou persistant malgré ces traitements	oui	oui	non
BTS 2019	Diagnostic d'asthme avec symptômes et crises persistants malgré un traitement par CSI haute dose + 2e contrôleur +/- CSO fréquents ou continus	oui	oui	oui
ERS/ATS 2019	Asthme qui nécessite un traitement par des CSI à haute dose + un deuxième contrôleur (et/ou des corticostéroïdes systémiques) pour éviter qu'il ne devienne non contrôlé ou qui reste incontrôlé malgré cette thérapie	oui	oui	non
OMS 2011	Asthme non contrôlé associé à un risque d' exacerbations sévères (ou de décès) et/ou à des effets secondaires du traitement et/ou à une morbidité chronique	non	oui	oui

Définition ERS/ATS

Niveau de traitement	Déficit fonctionnel
Asthme contrôlé (ou non contrôlé) avec des doses élevées de CSI associées à un autre traitement de fond (LABA ou ALTR)	Mauvais contrôle de l'asthme : • Test de contrôle de l'asthme (ACT <20) ou • Non contrôlé selon les critères GINA
Ou CSO pendant ≥50% de l'année écoulée	Exacerbations sévères fréquentes : ≥2 exacerbations ayant nécessité une CSO (≥3 jours) durant l'année écoulée
	Exacerbations graves : ≥1 hospitalisation ou un séjour USI durant l'année écoulée
	Trouble ventilatoire obstructif avec VEMS <80% valeur prédite

Chung 2014

Asthme sévère : exemple

Une fille de 10 ans, traitée par fluticasone 500 mcg et salmétérol 50 mcg deux fois par jour pour un asthme allergique, présente des symptômes persistants et trois exacerbations traitées par CSO

Taux d'éosinophiles : 250/µL

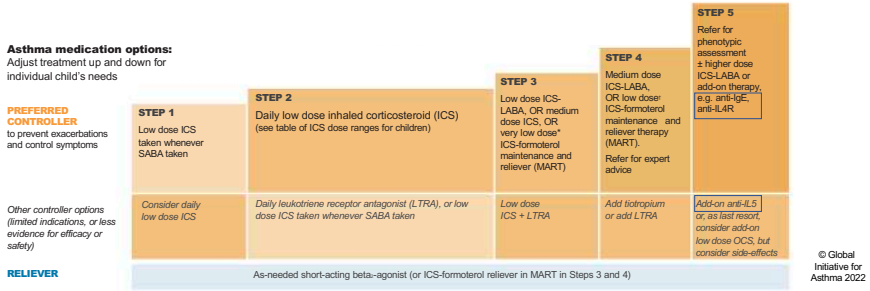
IgE totales : 120 kU/L

IgE DPT à 80 kU/L

3. Quelle est votre première attitude?

1) Augmenter la fluticasone à 1000 mcg 2x/j
2) Mepolizumab (anti-IL5)
3) Omalizumab (anti-IgE)
4) Corticothérapie orale
5) Aucune de ces propositions

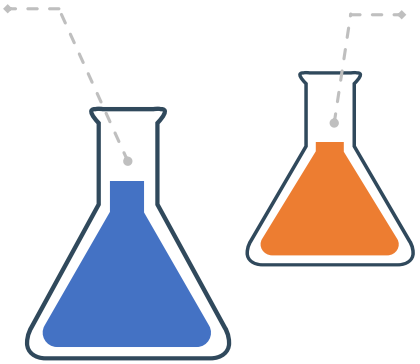
GINA entre 6 et 11 ans



© Global Initiative for Asthma 2022

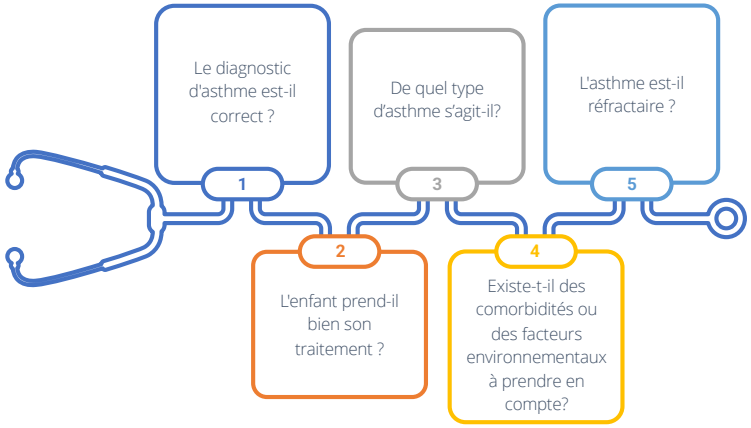
Asthme difficile à traiter ou sévère

« Asthme difficile à traiter » : asthme contrôlé ou non contrôlé avec un traitement GINA niveau 4 ou 5. Souvent, en raison de facteurs modifiables (technique incorrecte, mauvaise observance, comorbidités ou diagnostic erroné



« Asthme sévère » : asthme difficile à traiter malgré l'observance d'une thérapie maximale et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à forte dose est diminué

Réévaluer



Diagnostic différentiel

Suspected comorbidity or additional diagnoses	Diagnostic test or evaluation
Structural abnormality (airway malacia, vascular rings and/or slings, tracheal stenosis and/or webs, cystic lesions and/or masses, tumors and/or lymphadenopathy and/or cardiomegaly)	Fiberoptic bronchoscopy, lung CT
Intrabronchial obstruction (eg, inhaled foreign body, tuberculosis)	Fiberoptic or rigid bronchoscopy
Dysfunction breathing (eg, vocal cord dysfunction, panic attacks)	Fiberoptic bronchoscopy, speech therapy evaluation
Aspiration (eg, neuromuscular disease, developmental abnormality, swallowing disorder)	Swallow evaluation
Gastroesophageal reflux with or without recurrent microaspiration	pH or impedance probe study, EGD
Cystic fibrosis	Sweat chloride test, genetic screening
Ciliary dyskinesia	Ciliary biopsy
Immune dysfunction	Serum immunoglobulins, including IgA, IgG, IgM, and IgG subclasses and vaccine antibody responses (*Haemophilus*, *tetanus* and *Pneumococcus*)
Bronchiectasis (eg, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, immune dysfunction)	High-resolution lung CT
Pulmonary edema (eg, cardiac disorder)	Chest radiography, echocardiogram
Lung disease of prematurity	History of prematurity
Bronchiolitis obliterans syndrome	High-resolution lung CT, lung biopsy
Sinusitis	Sinus CT
Hypersensitivity pneumonitis (eg, allergic bronchopulmonary aspergillosis, bird aeroallergen sensitivity)	Aspergillus IgE, precipitins, sputum culture; bird IgE, antigen precipitins, exposure history
Psychological factors (depression and/or anxiety)	Psychological screening and/or evaluation
Obesity	BMI

Guilbert 2014

Patient : histoire

Garçon de 5 ans

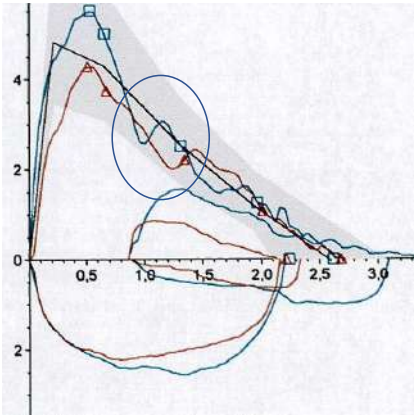
Adressé pour asthme réfractaire

Toux grasse et sifflements persistant malgré un traitement par fluticasone 500 mcg - salmeterol 50 mcg et montelukast

Hospitalisé à 4 reprises pour exacerbation respiratoire avec atélectasie nécessitant une ventilation non invasive

Patient : EFR

CVF	[L]	2.58	2.62	102
VEMS	[L]	2.21	2.24	102
VEMS % CVF	[%]	86.05	85.48	99
DEM 50	[L/s]	2.56	2.51	98
DEM 25	[L/s]	1.17	1.24	106
DEMM 25/75	[L/s]	2.56	2.14	84
Zapletal (1987)				
CVI	[L]	2.65	2.65	100
CVF IN	[L]	2.65	2.17	82
DPE	[L/s]	4.82	5.51	114
DEM75	[L/s]	4.29	5.00	116
VRE	[L]	0.86	1.02	118
Raw	[kPa/(L/s)]	0.31	0.94	302
RAW IN	[kPa/(L/s)]	0.31	0.94	301
RAW EX	[kPa/(L/s)]	0.31	1.22	391
CPT	[L]	3.51	3.08	88
CRFpl	[L]	1.71	1.32	77
VR	[L]	0.83	0.30	36
VR%CPT	[%]	24.96	9.81	39

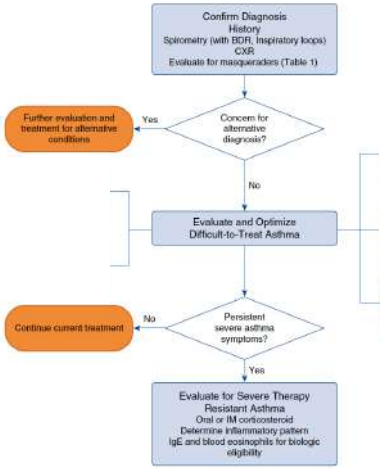


Patient : diagnostic

3) Quel est le diagnostic?

A. Asthme réfractaire
B. Bronchite bactérienne
C. Malformation
D. Cardiopathie
E. Tuberculose

Diagnostic d'asthme

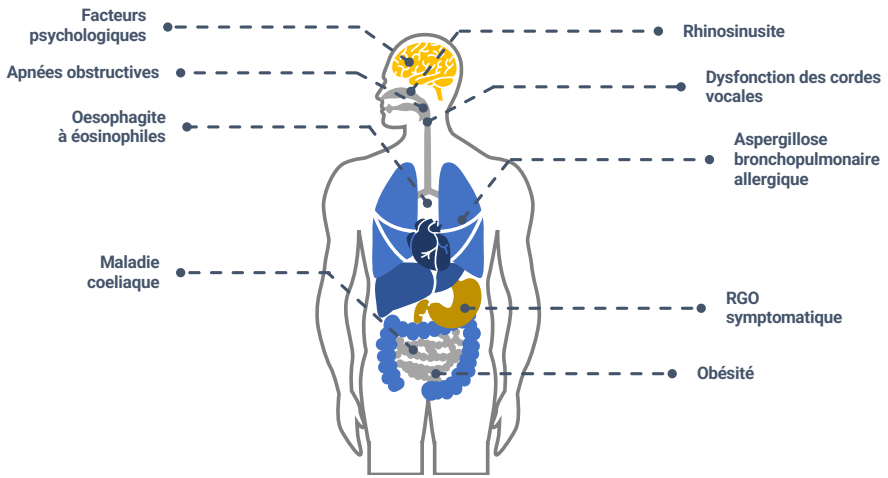


Rhinosinusitis
Symptomatic gastroesophageal reflux disease
Vocal cord dysfunction
Obesity
Obstructive sleep apnea
Eosinophilic esophagitis
Allergic bronchopulmonary aspergillosis
Psychiatric conditions, such as anxiety and depression

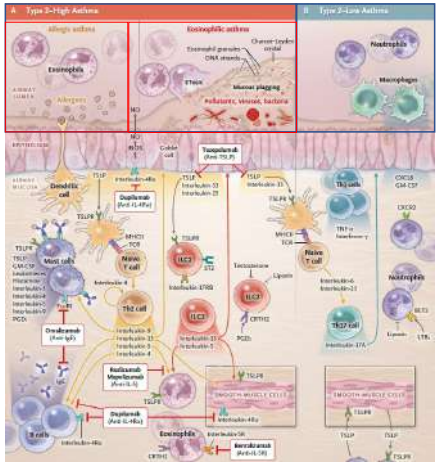
Standard Evaluation to be Conducted for All Pediatric Patients with Severe Asthma Referred for Specialist Evaluation	Additional Evaluation to be Considered on the Basis of Individual Patient Assessment
Pre/post spirometry	Inspiratory loops
Complete blood cell count with differential	Lung volumes
Immunoglobulin E	Sweat test
Specific immunoglobulin E or skin-prick test	Immunoglobulin levels
	Computed tomographic imaging of the chest
	Computed tomographic imaging of the sinuses
	Flexible bronchoscopy
	Direct laryngoscopy
	Esophagogastroduodenoscopy
	Polysomnography
	Adrenal insufficiency screening

Barsky 2017

Comorbidités



Quel type d'asthme?



Asthmes à éosinophiles (Th2)

- Allergiques < activation des LTh2 < présentation d'allergènes par les DC
- Non allergiques < activation des cellules lymphoïdes de type 2 (ILC2) < libération d'alarmines (IL-25, IL-33, TSLP)
- Les LTh2 et les cellules lymphoïdes de type 2 produisent de grandes quantités de cytokines de type 2 (IL-4, Il-5, IL-13).
  - IL-4 -> différentiation des LTh2 et la sécrétions d'IgE
  - IL-5 -> prolifération et la différentiation des éosinophiles
  - IL-13 -> expression d'iNOS et la contraction de la musculature lisse

Asthmes Th2 bas ou neutrophiliques caractérisés par une activation lymphocytaire de type Th1 et Th17

- Activation neurtrophilique par libération de TNF, IFN, IL-6 et d'IL-17 et CXCL8

Biothérapies dans l'asthma sévère

Medication	*Mechanism of action*	*Mode of administration*	*Effects identified*
Omalizumab[13–19]	Binds circulating IgE—↓IgE levels, downregulation of IgE receptors on mast cells, basophils, and dendritic cells.	SC every 2–4 weeks based on body weight and serum IgE level	↑asthma control, ↓exacerbations, ↓ seasonal exacerbations, ↓hospitalizations, ↓prednisolone, ↑QoL, ↓symptoms
Ligelizumab[46]	Binds circulating IgE—↓IgE levels, downregulation of IgE receptors on mast cells, basophils, dendritic cells.	SC every 2 weeks	↑provocative concentration of allergen causing a 15% decrease in FEV_1 (PC_{15}) compared with omalizumab
Mepolizumab[48–50]	Binds IL5, which recruits eosinophils from the bone marrow and promotes activation and longevity of eosinophils	SC every 4 weeks	↓exacerbations, ↓OCS, ↓symptoms
Reslizumab[62–64]	Binds IL5, which recruits eosinophils from the bone marrow and promotes activation and longevity of eosinophils	IV every 4 weeks	↑asthma control, ↓exacerbations, ↓ eosinophil count, ↑FEV_1, ↑QoL
Benralizumab[68–71]	Binds IL5 receptor, preventing binding of IL5	SC every 4 or 8 weeks	↓exacerbations, N/S FEV_1, ↓OCS, ↓symptoms
Dupilumab[73]	Blocks activity of IL4 and IL13	SC once a week	↓exacerbations, ↑FEV_1
Lebrikizumab[80–82]	Binds IL13, thereby blocking its activity	SC every 4 weeks	N/S asthma control, ↓exacerbations, ↑FEV_1
Tralokinumab[85,86]	Binds IL13, thereby blocking its activity	SC every 2–4 weeks	N/S exacerbations, ↑FEV_1
Tezepelumab[89,90]	Prevents binding of TSLP with its receptor, preventing TSLP-initiated inflammatory response through activation of dendritic cells and mast cells	IV every 2–4 weeks	Attenuation of asthmatic responses, ↓exacerbations, ↑FEV_1
Fevipiprant[87,88]	Antagonist to CRTh2, which is a PGD2 receptor that mediates inflammatory effects through production of mast cells and other allergic cells	Orally once a day	N/S difference in FEV_1 or asthma control (except in subgroup analysis)

Abrams 2018

Patient

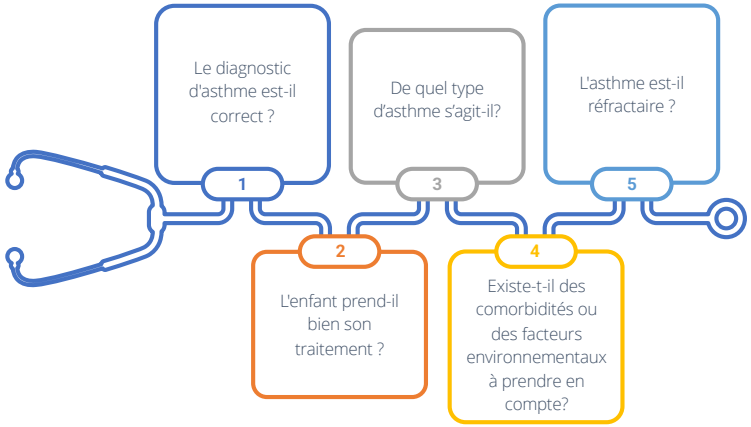
Adolescent de 12 ans

- Hospitalisé à deux reprises en 6 mois pour crise d'asthme hypoxémiante traitée par methylpredinosolone
- Toux sèche, irritative, quotidienne depuis sa sortie de l'hôpital
- Dyspnée au moindre effort
- Episodes réguliers de dyspnée nocturne, soulagés par le salbutamol

Traitement actuel

- Montelukast 10 mg 1x/j
- Seretide diskus 50/500 2 puffs 2x/j
- Salbutamol à la demande

Patient : réévaluation



Patient : mise au point

Quel(s) examen(s) demandez-vous?

A. Un CT scanner thoracique
B. Une radiographie de thorax
C. Des tests cutanés allergiques
D. Une EFR
E. Un bilan sanguin allergique

Patient : mise au point

Tests cutanés allergiques :

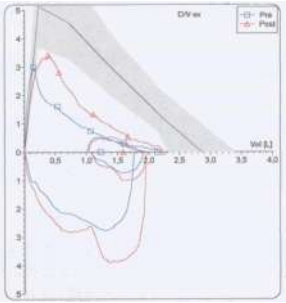
- Histamine : 8/25
- Blanc d'œuf cru : 7/15
- D. farinae : 2/3

Bilan sanguin allergique :

- Eosinophiles à 570/µL
- IgE totales à 131 kU/L
- IgE spécifiques : négatives

Patient : EFR

		Pred	Pre	%Theo	Post	%Theo	%Chg	Z-Score
Date test			27.01.21		27.01.21			
Heure du test			16.16		16:40			
Quanjer GLI (2012)								
CVF	[L]	2.86	2.14	75	2.22	77	3	-2.21
VEMS	[L]	2.47	1.23	50	1.59	64	30	-4.18
VEMS % CVF	[%]	86.69	57.24	66	71.79	83	25	-3.63
DEM 50	[L/s]	2.91	0.74	25	1.33	46	80	-4.45
DEM 25	[L/s]	1.36	0.29	21	0.54	40	87	-3.77
DEMM 25/75	[L/s]	2.91	0.63	22	1.17	40	86	-4.80
Zapietal (1987)								
CVI	[L]	2.86	1.88	66	2.17	76	15	-5.42
CVF IN	[L]	2.86	1.73	60	1.96	68	13	-6.26
DPE	[L/s]	5.14	2.99	58	3.42	66	14	-2.98
DEM75	[L/s]	4.56	1.61	35	2.81	62	75	-4.68
VRE	[L]	0.94	0.21	23	0.83	88	289	-5.50
Raw	[kPa/(L/s)]	0.29	1.39	478	0.51	175	-63	14.69
RAW IN	[kPa/(L/s)]	0.29	1.29	445	0.48	165	-63	13.39
RAW EX	[kPa/(L/s)]	0.29	2.00	692	0.83	285	-59	22.98
CPT	[L]	3.76	3.73	99	3.77	100	1	-0.14
CRFpl	[L]	1.84	1.95	106	2.34	127	20	0.65
VR	[L]	0.88	1.74	198	1.51	172	-13	4.16
VR%CPT	[%]	24.69	46.70	189	40.10	162	-14	5.63



Trouble ventilatoire obstructif sévère, réversible à la bronchodilatation

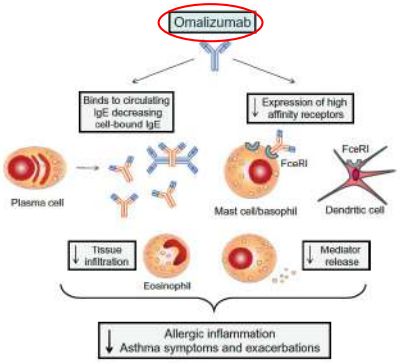
Patient : traitement

Quel traitement donnez-vous ?

A. Majoration de la dose de CSI
B. Corticothérapie systémique quotidienne
C. Thérapie anti-IgE (Mepolizumab)
D. Thérapie anti-IL-5 (Omalizumab)
E. Thérapie anti-IL-4 (Dupilimab)

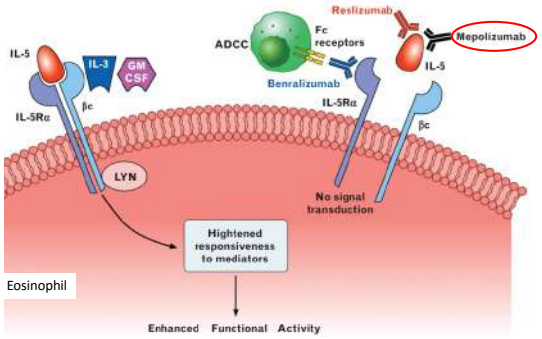
Biotherapies chez l'enfant

IgE level (>200-1300 or 76-700 kU/L if > 12y)



Pelaia 2011

High eosinophil count (>300/µL)



Eosinophil

Varricchi 2016

Remboursement Nucala (anti-IL5)

Je soussigné, certifie que le bénéficiaire mentionné ci-dessus, âgé d'au moins 6 ans est atteint d'asthme sévère à éosinophiles , et remplit simultanément les conditions fixées sous le point a) ou b) du §8300000 du chapitre IV de la liste jointe à l'A.R. du 1er février 2018.

- ☐ Le bénéficiaire n'a jamais reçu de traitement par cette spécialité et répond à au moins une des conditions suivantes :
  - ☐ au moins 2 hospitalisations ou 2 traitements au service des urgences pour asthme sévère durant les 12 derniers mois
  - ☐ au moins deux exacerbations d'asthme documentées durant les 12 derniers mois. Une exacerbation est définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant une corticothérapie systémique d'au moins trois jours (pour les bénéficiaires non cortico-dépendants) et/ou une visite aux services d'urgences et/ou une hospitalisation.
  - ☐ être cortico-dépendant. Un bénéficiaire cortico-dépendant est un bénéficiaire traité avec des corticosteroides oraux à la dose quotidienne de 4 mg de methylprednisolone ou plus, ou 5 mg de prednisolone ou plus depuis au moins 6 mois pour les adultes.
- ☐ Le bénéficiaire est âgé de 18 ans ou plus et a déjà été traité par cette spécialité dans le cadre des études cliniques ou est traité par un autre anti-IL-5.

INAMI 2022

Patient

Adolescent de 14 ans

- Asthme allergique connu.
- Trois exacerbations traitées par methylpredinosolone en 12 mois
- Toux sèche quotidienne diurne et nocturne plusieurs fois par semaine
- Ne pratique plus de sport en raison d'une dyspnée à l'effort et d'une gène face à ses camarades dans les vestiaires

Traitement actuel

- Relvar 184/22 1x/j
- Montelukast 10 mg 1x/j
- Salbutamol à la demande

Patient : réévaluation

Diagnostic
EFR : trouble ventilatoire obstructif
FeNO à 35 ppb
Rx et CT normaux
Test de la sueur (-)
Biopsie nasale (-)

Traitement
Technique et observance verifiés par les parents et le médecin à 2 reprises

Type asthme
Eosinophilique allergique :
Éosinophiles à 240/µL
IgE totales à 115 kU/L
IgE DPT à 12 kU/L
Prick test : DPT, chat, chien

Comorbidités
Insomnie et anxiété face à un eczema sévère

Réfractaire?
Persistance des symptômes et des crises malgré un traitement maximal

Patient : comorbidité?

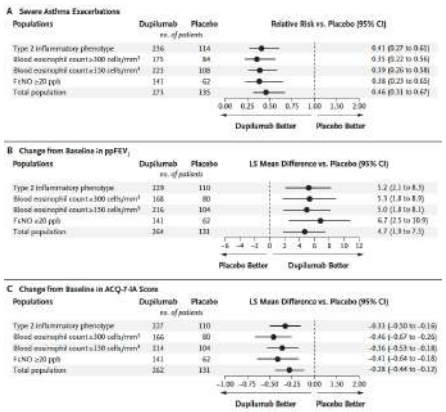
- Traitement local par crème hydratante
- Contrôle du prurit par les anti-histaminiques
- Mesures d'éviction des acariens
- Absence d'animaux domestiques à la maison

Patient : traitement

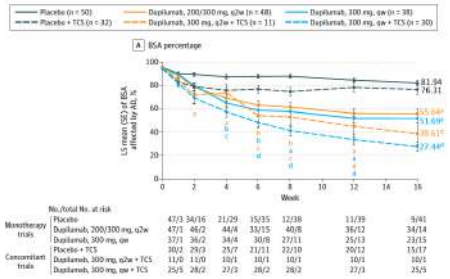
Quel traitement donnez-vous ?

A. Majoration de la dose de CSI
B. Corticothérapie systémique quotidienne
C. Thérapie anti-IgE (Mepolizumab)
D. Thérapie anti-IL-5 (Omalizumab)
E. Thérapie anti-IL-4 (Dupilimab)

Dupilumab : asthme et dermatite



Bachar 2021



Paller 2023

Remboursement Dupixent (anti-IL4)

Je soussigné, certifie que le bénéficiaire mentionné ci-dessus, âgé de au moins 12 ans est atteint d'asthme sévère corticodépendant associé à une inflammation de type 2 qui est traité avec des corticosteroides oraux à la dose quotidienne de 4 mg de methylprednisolone ou plus ou 5 mg de prednisolone ou plus depuis au moins 6 mois pour les adultes, et remplit simultanément les conditions fixées sous le point a) ou a') du §11880000 du chapitre IV de la liste jointe à l'A.R. du 1er février 2018.

- ☐ Le bénéficiaire n'a jamais reçu de traitement par une spécialité à base de dupilumab 300mg et répond à au moins une des conditions suivantes :
  - ☐ au moins 2 hospitalisations ou 2 traitements au service des urgences pour asthme sévère durant les 12 derniers mois, ET/OU
  - ☐ au moins deux exacerbations d'asthme documentées durant les 12 derniers mois. Une exacerbation est définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant une corticothérapie systémique d'au moins trois jours (pour les bénéficiaires non cortico-dépendants) et/ou une visite aux services d'urgences et/ou une hospitalisation, ET/OU.
- ☐ Le bénéficiaire présente au moment de l'instauration de la spécialité à base de dupilumab 300mg et au cours des 12 mois précédant l'instauration de la spécialité à base de dupilumab 00mg un taux sanguin d'au moins 150 éosinophiles/µL, en combinaison avec une concentration de FeNO d'au moins de 25ppb.

OU

- ☐ Le bénéficiaire est âgé de 12 ans ou plus et a déjà été traité par une spécialité non-remboursable à base de dupilumab 300mg dans le cadre d'études cliniques ou le bénéficiaire est traité par un traitement monoclonale pour l'asthme, et correspondait aux conditions figurant au point a) du présent paragraphe avant le début du traitement.

INAMI 2023

Remboursement Xolair (anti-IgE)

Le bénéficiaire répond à au moins une des conditions suivantes :

- ☐ au moins 2 hospitalisations ou 2 traitements au service des urgences pour asthme sévère durant les 12 derniers mois
- ☐ au moins deux exacerbations d'asthme documentées durant les 12 derniers mois. Une exacerbation est définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant une corticothérapie systémique d'au moins trois jours (pour les bénéficiaires non cortico-dépendants) et/ou une visite aux services d'urgences et/ou une hospitalisation.
- ☐ être cortico-dépendant. Un bénéficiaire cortico-dépendant est un bénéficiaire traité avec des corticosteroides oraux à la dose quotidienne de 4 mg de methylprednisolone ou plus, ou 5 mg de prednisolone ou plus depuis au moins 6 mois pour les adultes.

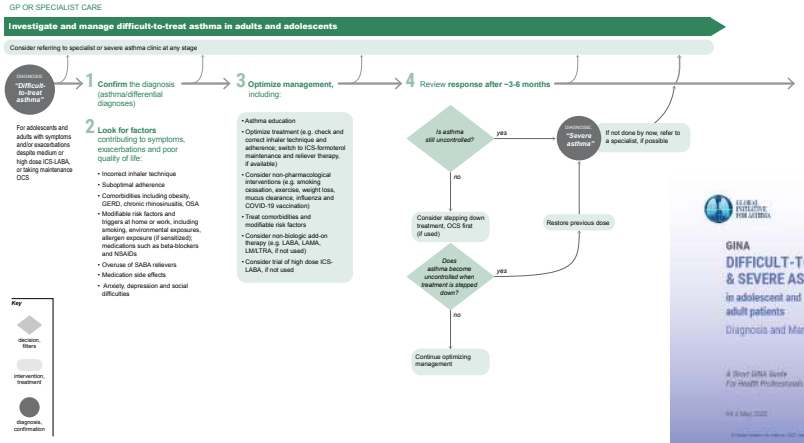
Il s'agit de l'allergène suivant présent en permanence dans l'air : .....
Il était impossible d'éliminer cet allergène.

Dose de la spécialité à base d'omalizumab exprimée en mg pour injection sous-cutanée :

Valeur initiale d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	300
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

INAMI 2022

Conclusion



Questions

La bronchite bactérienne prolongée
(Protracted bacterial bronchitis)

Bodart Eddy

Professeur à l'UNamur et à l'UCL

Référent pédiatrique du site Godinne (CHU UCL Namur)

Bronchite bactérienne prolongée
(*Protracted bacterial bronchitis*)

- Donnelly, Thorax 2007. Chang, Pediatr Pulmonol 2008.

  Toux chronique, grasse (> 4 semaines), productive

  Isolée (sans cause spécifique autre)

  Peut débuter après une virose (exacerbation), co-exister avec un asthme

  Guérison avec un traitement antibiotique de 2 à 4 semaines (amoxy-clav) per os

  Enfants de moins de 5 ans (10 mois à 4 ans 11 mois)

  Infection bactérienne (*prouvée par BAL*)

  (*H. influenza*, *Pneumocoque*, *M. catarrhalis*

- Bronchite chronique antibiodépendante

Diagnostic différentiel

- Anomalies « systémiques »

- - Hippocratisme digital
- - Retard staturo-pondéral
- - Fièvre
- - Déficit immunitaire (primitif ou secondaire)
- - Difficultés alimentaires et/ou diarrhées chroniques
- - Polypes nasaux et/ou sinusite
- - Histoire familiale de maladie respiratoire chronique
- - Retard neurologique

- Anomalies pulmonaires

- - Hémoptysie
- - Douleur thoracique
- - Toux périnatale
- - Toux paroxystique
- - Pneumonies récurrentes
- - Cyanose/hypoxémie
- - Suspicion d’inhalation d’une CE
- - Déformation de la cage thoracique
- - Rx thorax anormale
- - Fonction respiratoire anormale

Toux chronique > 4 semaines

Symptômes ?	Bronchorrhée ?	Episodique ?	Troubles alimentaires (nocturnes) ?	Toux diurne ?	Début ?
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Sifflements Facteurs déclenchants Eczéma Anamnèse familiale Rhinite Ronflements Halitose Céphalées	(période néonatale) Infection des voies aériennes supérieures IVR inférieures Prise de poids insuffisante	Hivernale Tabagisme Âge préscolaire		Sèche Répétitive diurne Caverneuse Théâtrale	En période néonatale Début brutal
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Asthme ORL	Mucoviscidose Dyskinésie ciliaire primitive Anomalie congénitale Bronchectasies Immunodéficience	Infections virales	Reflux gastro-œsophagien	Toux psychogène	Mucoviscidose Dyskinésie ciliaire primitive Corps étranger inhalé

Bronchite bactérienne prolongée
(*Protracted bacterial bronchitis*)

- Rx Thorax : anomalies mineures possibles (bronches épaissies surtout para-hilaires) mais le plus souvent protocolée normale

- EFR : quand possibles (Résistances dès 2 ans ½ et Spirométrie dès 5 ans ½) : normales

- Diagnostic souvent « clinique » mais mieux si BAL

Bronchite bactérienne prolongée (*Protracted bacterial bronchitis*)

- Dysfonctionnement immunitaire ?

– Inflammation neutrophile IL-8

– Réduction de l'expression de TLR-4 (Toll like receptor 4) et de TAC1(Tachykinin Precursor 1) (substance P – défensine)

– Surexpression de CXCR1 (récepteur de l'IL8), de la métalloprotéinase 9, de TLR-2 (Toll like receptor 2)

(Grissell, Pediatr Pulmonol 2007 ; Donnelly, Thorax 2007 ; Marchant, Chest 2006 ; Marchant, Pediatr Pulmonol 2008)

– Éventuellement transitoire après une virose (Didierlaurent, J Exp Med 2008.)

Algorythme de traitement de la bronchite bactérienne prolongée : 2 situations (consensus européen et australien)

- « nouveau patient » (treatment naive)
- Co-amoxiclav per os 2 semaines (après prélèvement(s) si possible) - 2 semaines supplémentaires si la toux n'a pas complètement disparu
- Si récidive(s) ou non amélioration: colonne 2

- patient déjà traité par généraliste, pédiatre, pneumopédiatre …
- Test sueur, bilan immunitaire… et discuter bronchoscopie avec LBA pour 4 semaines d'antibiothérapie « ciblée » (systémique au départ ?)
- Considérer azythromycine 10 mgr/kg 3 j/sem. et kiné entretien (après plus de 3 récidives/an)

Bronchite bactérienne prolongée : aspiration endobronchique versus LBA ?

Protracted bacterial bronchitis : bronchial aspirate versus bronchoalveolar lavage findings : a single-center retrospectice study
Stijn Verhulst et al 2019 BMJ Paediatrics Open

- Etude rétrospective sur 133 bronchoscopies pour suspicion de BBP
- Age médian des patients : 3 ans
- Chez 70 patients, données aspiration et LBA disponibles
- Si uniquement aspiration : 7 patients surtraités (10 %), 6 patients soustraités (6 %) et 3 patients : traitement différent (4 %)

- Ccl : LBA utile pour diagnostic de BBP

Lavage bronchoalvéolaire

- Technique
  - 1 ml/kg, 3 X, sérum physiologique tiède , LM (ou lobe le + atteint)

- Valeurs normales

	1° passage (aliquot)	2°-3° aliquots
Cellularité	60.000 (45-90) cell/ml	155.000 (75-250) cell/ml
Macrophages	90.5 (84.2-97.2)%	91 (84.2-94)%
Lymphocytes	3 (0.9-6.7)%	7.5 (4.7-12.8)%
Neutrophiles	3 (1.3-8.7)%	1.7 (0.6-3.5)%
Eosinophiles	0 (0.0-0.2)%	0.2 (0.0-0.3)%

Sous-populations lymphocytaires: CD_3: 81%; CD_4: 27%;

CD_8: 45%;CD_4/CD_8: 0.6 (0.4-1); CD_{19}: 5%

Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. Riedler J et al.

Am J Respir Crit Care Med 1995;152:163-6

Bronchite bactérienne prolongée : données de la bronchoscopie

ERS Statement 2016 A.Kantar et al.

- Inspection : inflammation muqueuses, sécrétions purulentes, trachéo-bronchomalacie (1aire ou 2aire)

- LBA : cellularité : 188 à 426000 cell/ml, inflammation PMN 25,5 à 44 %, taux IL 8 augmenté = alvéolite neutrophilique

- Bactériologie : HI 28 à 58 %,Strepto.pneumoniae 13-58 %,Moxarella catarhalis 17-59 %,(Stap.doré 6-22 %) au taux sup.10^4 Cfu/ml

- Co-infection virale (adenovirus) surtout si HI

Bronchite bactérienne prolongée : 2 semaines versus 4 semaines d'antibiotiques ?

Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children : a multi-center, double blind, randomized controlled trial
Tom Ruffles….Anne Chang 2021 The Lancet Respiratory Medicine

- 106 enfants suspects BBP -4 hôpitaux australiens
- Age médian : 2,2 ans
- 54 traités 2 semaines et 52 en 4 semaines

- Ccl : petit avantage 4 semaines sur amélioration-disparition de la toux mais surtout sur période sans toux : à 6 mois , 74 % de récidive dans le groupe 2 semaines versus 53 % dans le groupe 4 semaines

Facteurs de risque ?

- Fréquentation de la collectivité ?
- Trachéo-bronchomalacie ?
- Sexe masculin ?
- Biofilm ?
- Co-infection HI surtout par adenovirus ?

Bronchite bactérienne prolongée : le biofilm ?

Prevalence and subtyping of biofilms present in bronchoalveolar lavage from children with protracted bacterial bronchitis or non-cystic fibrosis bronchiectasis : a cross-sectional study 2022 R.March…..A.Chang Lancet Microbe

- Présence biofilm dépend phénotype de la bactérie entraînant une réponse très variable au traitement et une survie à long terme malgré un environnement hostile (antibiotiques moins efficaces)
- 69 enfants de Brisbane avec BBP et 75 de Darwin avec bronchiectasies
- 2 sous-types de biofilm : un sans relation avec les cellules épithéliales squameuses (non SEC biofilm) = origine VRI = évolution vers suppuration bronchopulmonaire chronique (25 avec BBP -36 % et 31 avec bronchiectasies -41 %) et un en relation avec les cellules épithéliales squameuses (SEC biofilm) = origine VRS = évolution vers DDB (16 avec BBP - 23 % et 32 avec bronchiectasies 42 %)

- Ccl : **« intervention(s) » ? ciblant les VRS pour améliorer l'évolution et le pronostic ?? Antibiothérapie anti-biofilm ?**

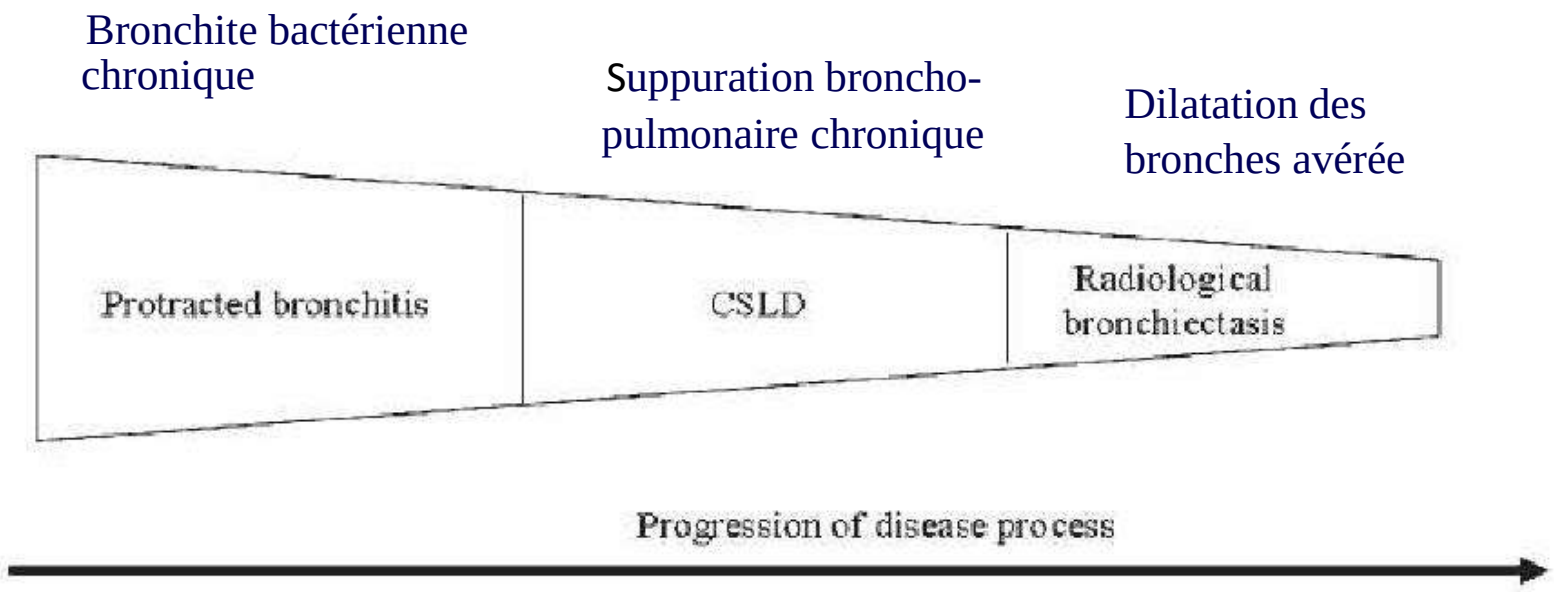


Fig. 2. Using the pathophysiological model, protracted bacterial bronchitis (PBB), chronic suppurative lung disease (CSLD) and radiological bronchiectasis likely represents different ends of a spectrum. This is however speculative and yet to confirmed. Untreated it is likely that some (but not all) children with PBB will progress to develop CSLD.

Chang et al. Pediatric Pulmonology 2008, 43:519-31

Bronchite bactérienne prolongée : evolution vers DDB : mythe ou réalité ?

Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children : myth or maxim ? Anne Chang et Julie Marchant 2019 Breathe

- Toux chronique prolongée non traitée associée à inflammation neutrophile = évolution vers DDB ?
- Lien entre BBP et DDB = adage…
- 1ere visite : clinique idem (sauf si maladie(s) sous jacente(s))
- Récidive = facteur de risque (survient jusque dans 75 % des cas …à investiguer si plus de 3 récidives/an)
- Microbiologie similaire
- Adenovirus aussi détecté dans DDB
- Trachéobronchomalacie co-existe dans les 2 conditions
- LBA : résultats similaires

- **CCl : études longitudinales nécessaires**

Conclusions

- Diagnostic vraisemblablement sous-estimé … (jusquà 40 %...)
- Y penser devant toux grasse chronique chez enfant de moins de 5 ans
- Diagnostic alternatif exclu (mais parfois co-diagnostic)
- Traitement « empirique » antibiotique plus « facile » ?
- Evolution vers DDB possible

DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Oxygène ou ventilation à domicile ?

H.U.B
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BRUXELLES
ACADEMISCH ZIEKENHUIS BRUSSEL

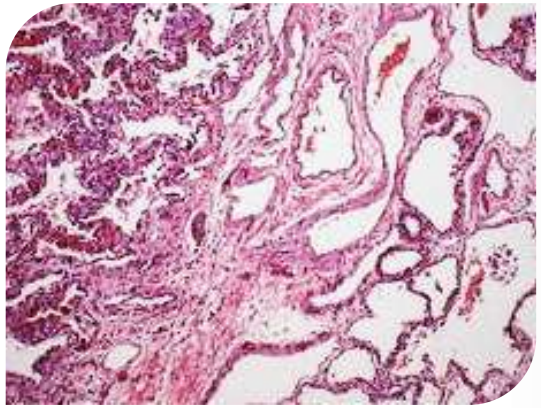
INSTITUT JULES BORDET INSTITUUT
Hôpital Erasme
ULB
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola

Prof. Aline Vuckovic
Pédiatre – Néonatologiste
Service de Néonatalogie – Périnatalogie

HISTORIQUE – « FROM OLD TO NEW »

1970 1980 1990 2000 2010 2020

« Old » DBP



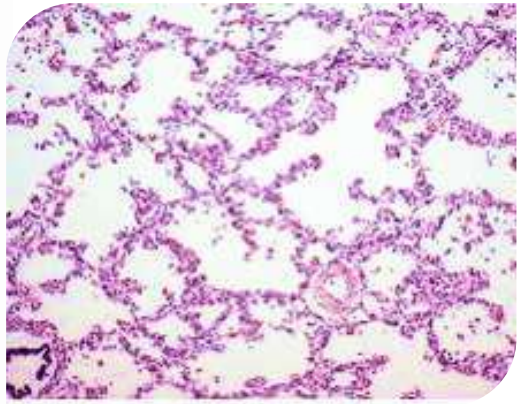
Surfactant exogène

Corticostéroïdes anténatals

Ventilation moins agressive

Stratégies nutritionnelles

« New » DBP



Recommandations européennes 2007 → 2022

Intubation à la naissance, FiO2 100% → CPAP à la naissance, FiO2 < 30%

Surfactant prophylactique → « Rescue »

Ventilation invasive → non-invasive

Cible de SpO_2 85–92% → 90–95%

De Paepe M. Respir Med 2016.
Sweet D. Neonatalogy 2007, 2010, 2013, 2016, 2019, 2022.
Doyle LW. NEJM 2017.

HISTORIQUE – « FROM OLD TO NEW »

Diverses définitions cliniques

Northway 1967
Defined BPD by progressive clinical, radiographic and histological changes

1967

Shennan 1988
Dependent on supplemental oxygen at 36 weeks' PMA

1988

Walsh 2004
Physiological definition
An infant ≤32 weeks' GA who at 36 weeks' PMA *either* requires IMV/CPAP/FiO_2 ≥0.3 *or* fails to maintain O_2 saturation ≥90% in for 30 mins following oxygen reduction test

2004

NIH 2018 definition
An infant ≤32 weeks' GA with persistent radiographic findings of parenchymal lung disease who requires respiratory support at 36 weeks' PMA for ≥3 days to maintain arterial O_2 saturation 90-95%

	IMV	CPAP, NIPPV, NC ≥ 3LPM	NC 1-2LPM	NC ILPM
Grade I		0.21	0.22-0.29	0.22-0.7
Grade II	0.21	0.22-0.29	≥0.3	≥0.7
Grade III	>0.21	≥0.3		
Grade IIIa	Death > I 4 days of life <36 weeks' PMA from respiratory failure			

2018

1979

Tooley 1979
Radiographic abnormality of the lung at 30 days
PaO2 <60 mmHg in RA or PCO2 <45 mmHg
Oxygen dependent at 30 days of life

2001

NIH 2001 definition
FiO_2> 0.21 for ≥28 days
Infants < 32 weeks' GA:
Grade per support at 36 weeks' PMA or discharge
Infants >32 weeks' GA
Grade per support at DOL 56 or discharge
RA: **Mild BPD**
FiO_2 <0.3: **Moderate BPD**
FiO_2 >0.3 and/or CPAP and /or IMV: **Severe BPD**

2019

Jensen 2019
Infants <32 weeks' GA:
Grade per support at 36 weeks' PMA or discharge
Grade I: NC flow ≤2 LPM
Grade II: NC flow >2 LPM, CPAP or NIPPV
Grade III: Invasive mechanical ventilation

Gilfillan. BMJ 2021.

ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

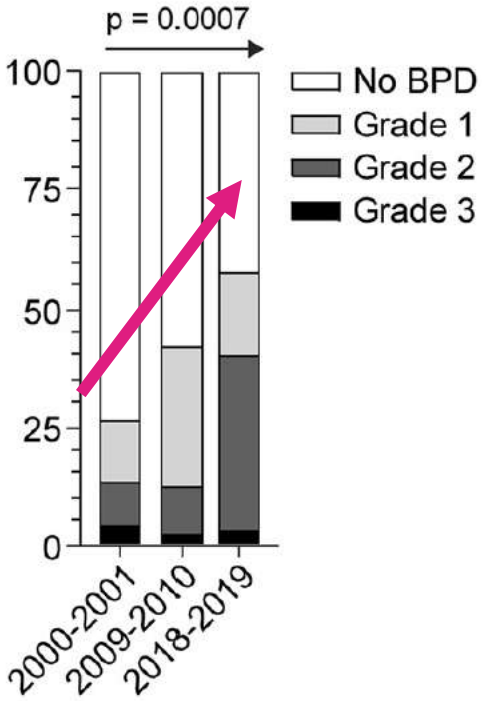
1970 1980 1990 2000 2010 2020

ORIGINAL ARTICLE

Ventilation and respiratory outcome in extremely preterm infants: trends in the new millennium

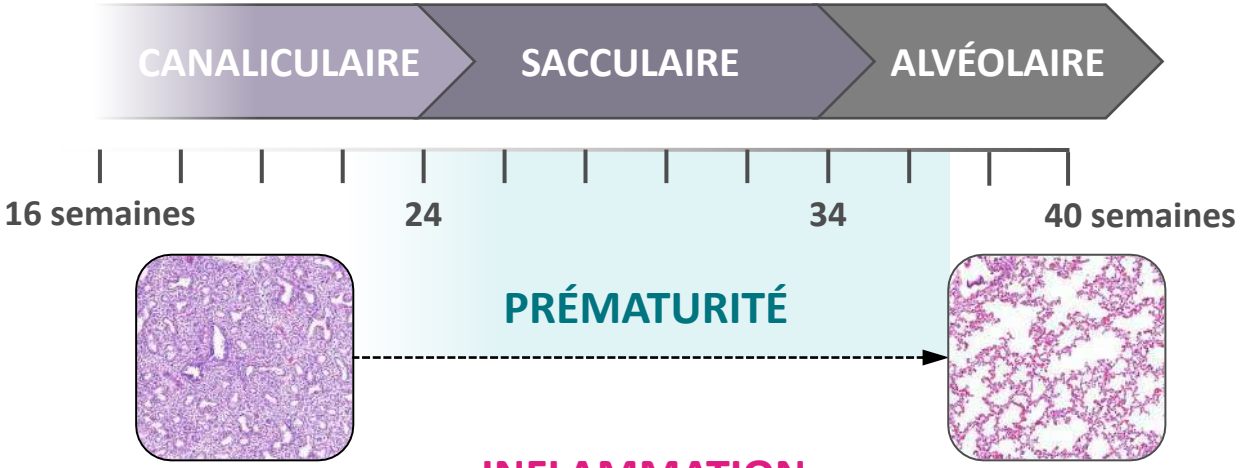
Yannick Regin[1] · Andre Gie[1,2] · An Eerdekens[1,3] · Jaan Toelen[1,4] · Anne Debeer[1,3]

Received: 29 October 2021 / Revised: 5 January 2022 / Accepted: 6 January 2022 / Published online: 15 January 2022

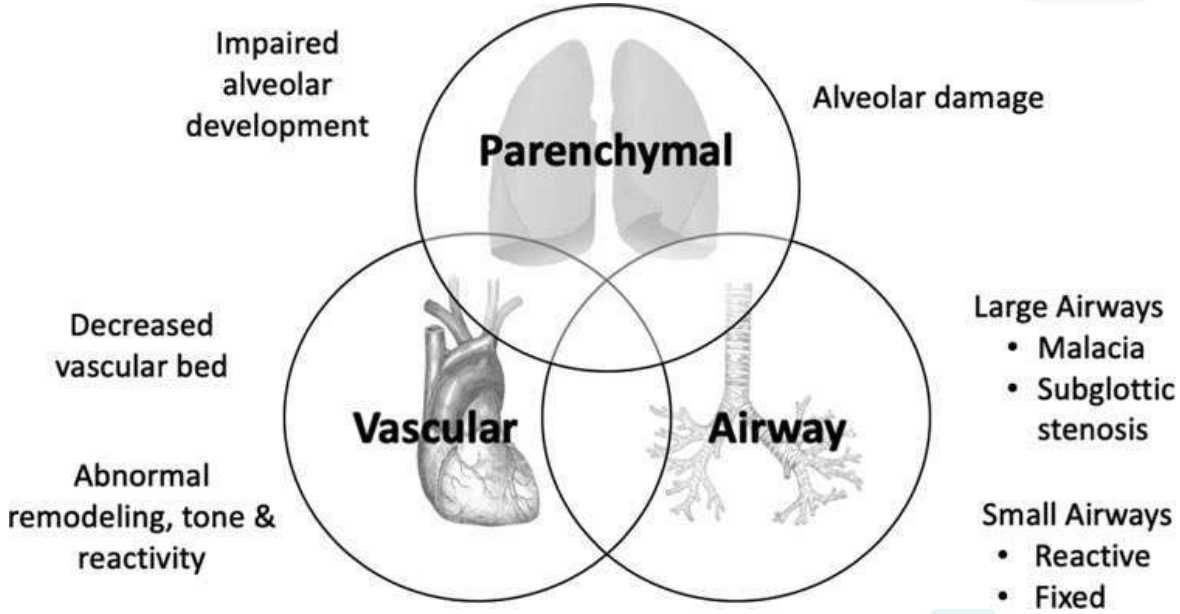


Regin Y. Europ J Pediatr 2020.
museum.aarc.org

PHYSIOPATHOLOGIE ET PHÉNOTYPES



INFLAMMATION PRÉ-/POST-NATALE, SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

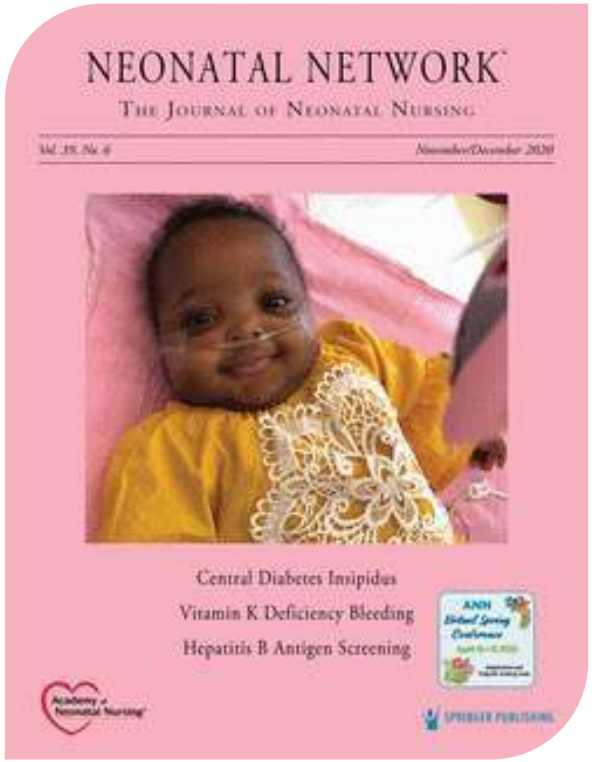


PHÉNOTYPES variables selon le degré d'atteinte des voies aériennes, du parenchyme et des vaisseaux (HTAP)

Thébaud B. Nat Rev Dis Primers 2019; Tracy C. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2020.

SITUATIONS APRÈS 36 SEMAINES

IMAGES IDÉALISÉES

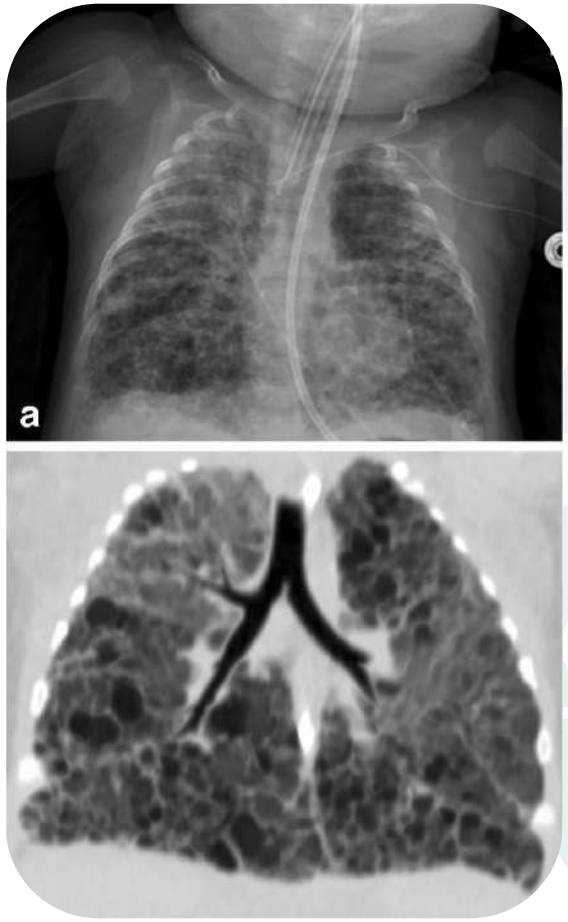


thecrazyoutdoormama.com
thebpdcollaborative.org

SITUATIONS APRÈS 36 SEMAINES

DANS LA RÉALITÉ

→ Oxygène à domicile jusqu'à 16% des prématurés < 32 semaines (USA)



Connors J. Curr Pediatr Rep 2019; Lagatta J. J Pediatr 2012.

SITUATIONS APRÈS 36 SEMAINES

DANS LA RÉALITÉ

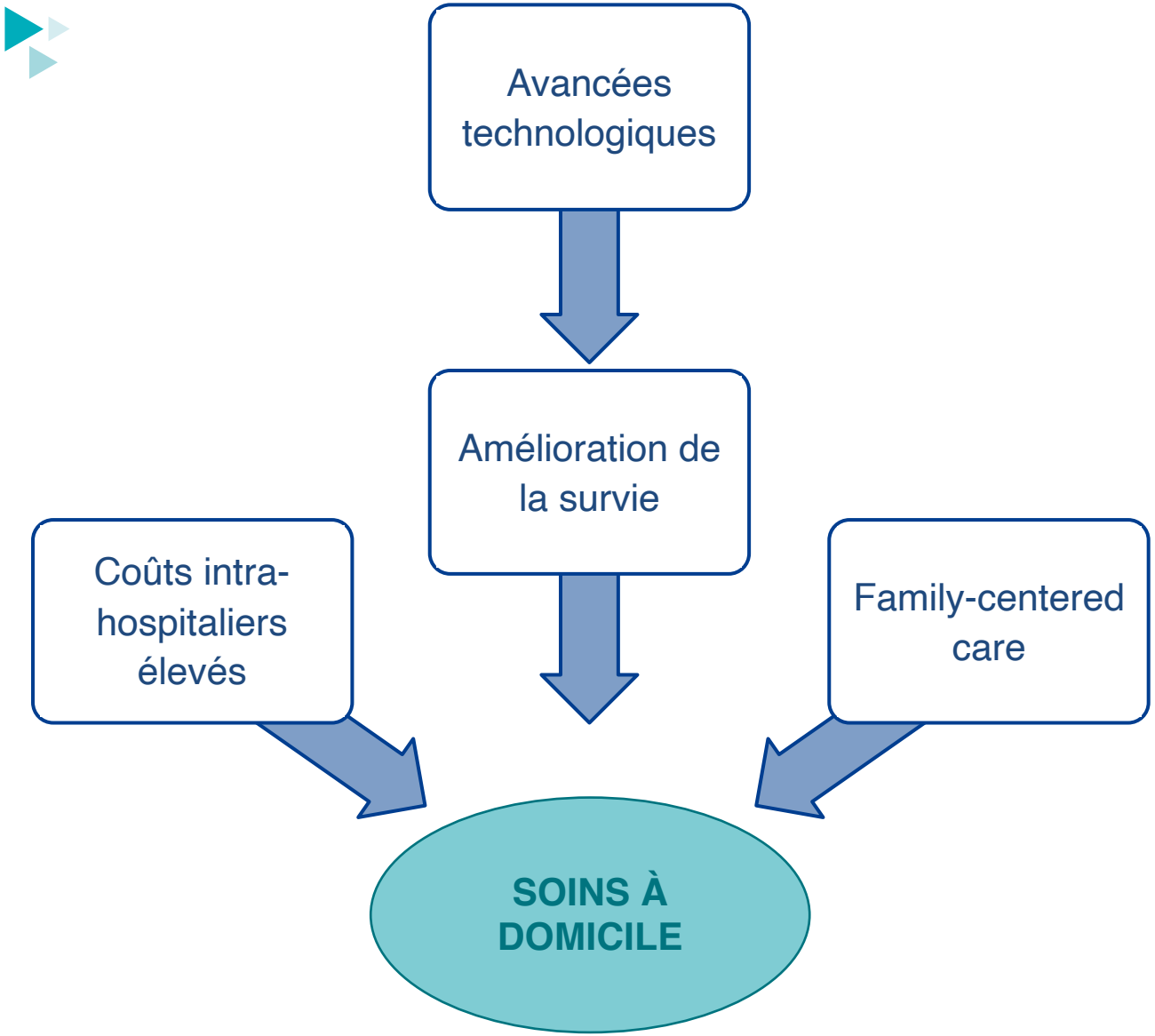
→ Trachéostomie réservée aux cas les plus sévères

Table 2 Relative risk for adverse outcomes in infants on iMV at 36 weeks PMA.

Variable	RR	95% CI	*p* value
Mortality	13.8	4.3–44.5	<0.0001
Tracheostomy	6.6	3.7–11.5	<0.0001
Gastrostomy tube	2.1	1.6–2.8	<0.0001

Guaman MC. J Perinatol 2021.

RETOUR À DOMICILE – OBJECTIFS



- Prévenir l'hypoxémie durant l'alimentation et le sommeil
- Soutenir le développement neurocognitif
- Obtenir une croissance staturo-pondérale satisfaisante
- Favoriser le lien parents-enfant dans un environnement plus approprié
- (Réduire les coûts liés au séjour hospitalier)

RETOUR À DOMICILE – ÉLIGIBILITÉ

Vaccinations & immunisation

Absence de syndrome brady-apnéique

SpO2 stable (> 92% et <5% du temps < 90%)

Évaluation par polysomnographie (détection d'hypoxémie et/ou hypercapnie intermittentes)

Prise pondérale 20g/jour

Pas de signes de travail respiratoire majoré

Suivi multidisciplinaire de la sortie à l'âge adulte

Parents comme partenaires de soins

Domicile adéquat

Aspects financiers Mutuelle

Anderson C. Mo Med 2019.

OXYGÈNE À DOMICILE

BÉNÉFICES HISTORIQUEMENT ÉTABLIS

Études de suivi rétrospectif/prospectif (max. 20 patients) :

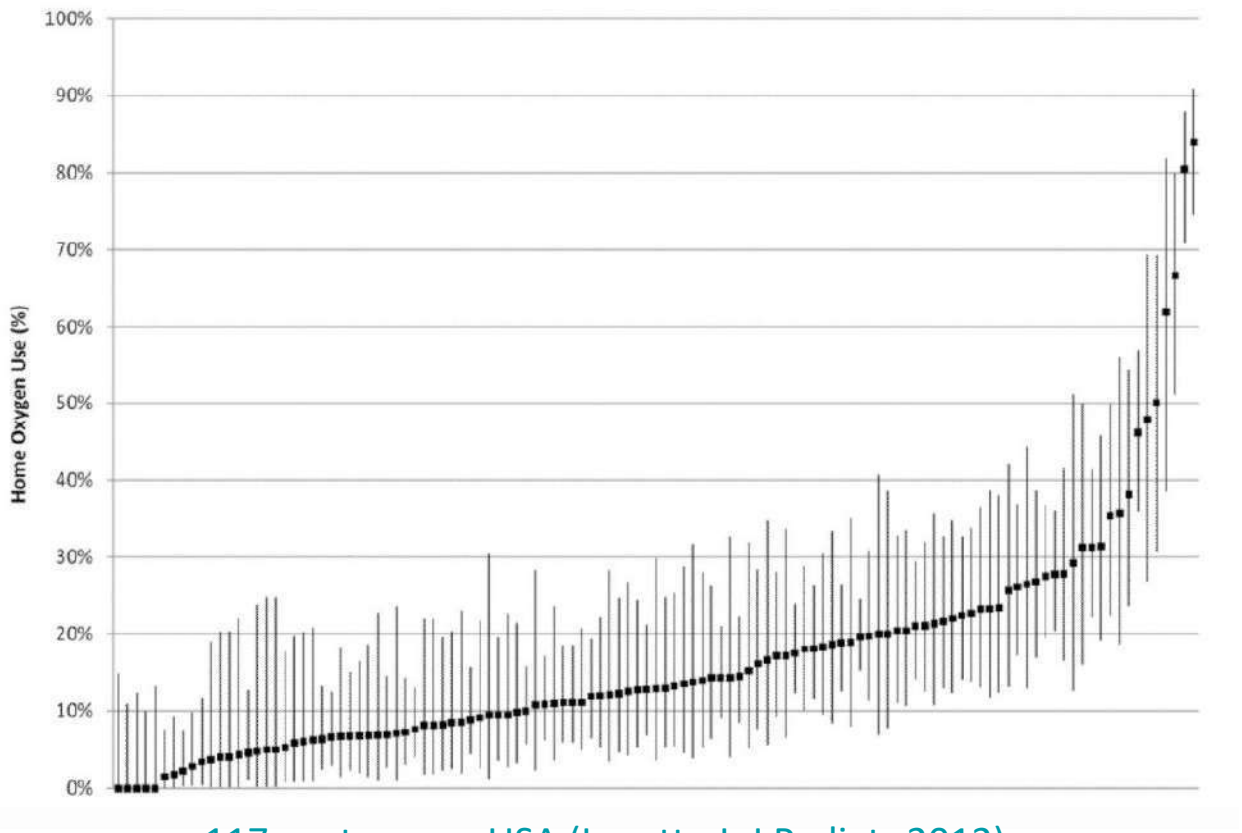
- Croissance pondérale satisfaisante
- Réduction des signes d'hypertension artérielle pulmonaire lors du suivi
- Diminution des apnées centrales liées à la prématurité

Groothuis JR. Am J Dis Child 1987; Abman SH. Pediatrics 1985.

OXYGÈNE À DOMICILE

VARIATIONS

→ Dans la prescription des praticiens



117 centres aux USA (Lagatta J. J Pediatr 2012)

Variations entre praticiens/centres :

- Critères de SpO2 minimale avant mise sous oxygène entre 84-96%
- Oxygène à domicile aussi prescrit en cas de croissance médiocre et/ou tachypnée en l'absence d'hypoxémie

Ellsbury J Perinatol 2004; Lagatta J. J Pediatr 2012

VARIATIONS

→ Dans les recommandations

ERS

European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia

Liesbeth Duijts, Evelien R. van Meel, Laura Moschino, Eugenio Baraldi, Magda Barnhoorn, Wichor M. Bramer, Charlotte E. Bolton, Jeanette Boyd, Frederik Buchvald, Maria Jesus del Cerro, Andrew A. Colin, Refika Ersu, Anne Greenough, Christiaan Gremmen, Thomas Halvorsen, Juliette Kamphuis, Sailesh Kotecha, Kathleen Rooney-Otero, Sven Schulzke, Andrew Wilson, David Rigau, Rebecca L. Morgan, Thomy Tonia, Charles C. Roehr, Marielle W. Pijnenburg

European Respiratory Journal 2020 55: 1900788; **DOI:** 10.1183/13993003.00788-2019

TABLE 3 Recommendations for the monitoring and treatment of children with bronchopulmonary dysplasia (BPD)

Question	Recommendation	Strength	Quality of evidence
1	We suggest monitoring with lung imaging using ionising radiation in a subgroup only (*e.g.* children with severe course of BPD, severe respiratory symptoms, and/or recurrent hospital admissions due to respiratory morbidity)	Conditional	Very low
2	We suggest monitoring with lung function	Conditional	Very low
3	We suggest giving individual advice to parents regarding daycare attendance	Conditional	Very low
4	We suggest that treatment with bronchodilators could be optional for subgroups (*e.g.* children with severe course of BPD, severe respiratory or asthma-like symptoms, recurrent hospital admission due to respiratory morbidity, exercise intolerance or reversibility in lung function)	Conditional	Very low
5/6	We suggest no treatment with inhaled or systemic corticosteroids	Conditional	Low
7	We suggest natural weaning of diuretics by the relative decrease in dose with increasing weight gain	Conditional	Very low
8	We suggest supplemental oxygen with saturation target range of 90–95%	Conditional	Very low

VARIATIONS

→ Dans les recommandations

ATS Journals

Home Oxygen Therapy for Children

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and Robin R. Deterding; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED DECEMBER 2018

ATS recommendation.

For patients with BPD complicated by chronic hypoxemia, we recommend that HOT be prescribed *(strong recommendation, very low-quality evidence)*. Chronic hypoxemia is defined as either *1*) greater than or equal to 5% of recording time spent with an Sp_{O_2} less than or equal to 93% if measurements are obtained by continuous recording or *2*) at least three separate findings of an Sp_{O_2} less than or equal to 93% if measurements are obtained intermittently.

OXYGÈNE À DOMICILE

BÉNÉFICES DANS LA LITTÉRATURE RÉCENTE

→ **Oxygène à domicile : safe et efficace ?**

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Home Oxygen and 2-Year Outcomes of Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia

Sara B. DeMauro, MD, MSCE,[a] Erik A. Jensen, MD, MSCE,[a] Carla M. Bann, PhD,[b] Edward F. Bell, MD,[c] Anna Maria Hibbs, MD, MSCE,[d] Susan R. Hintz, MD, MSc,[e] Scott A. Lorch, MD, MSCE[a]

~ 1000 patients DBP avec vs. sans oxygène à domicile (score propension 1:1)

- Discret effet sur la prise pondérale
- Plus d'hospitalisations pour cause respiratoire
- Pas d'amélioration neurodéveloppementale
- Plus de ressources et coûts liés aux soins de santé (trachéostomie, soins à domicile, sonde d'alimentation)

DeMauro SB. Pediatrics 2019; Clark RH. Pediatrics 2019.

VENTILATION NON-INVASIVE

POURQUOI Y PENSER ?

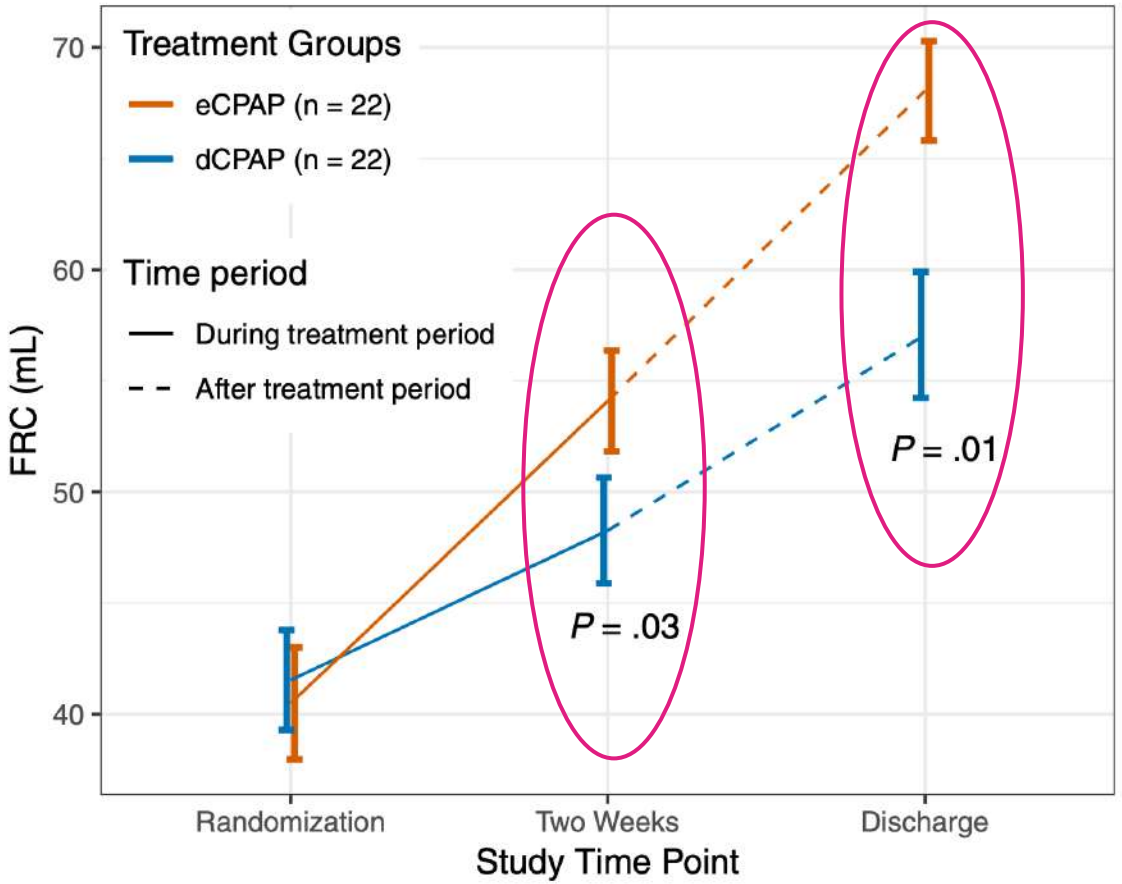
→ Soutenir la croissance pulmonaire par CPAP

ORIGINAL ARTICLES

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

The Effect of Extended Continuous Positive Airway Pressure on Changes in Lung Volumes in Stable Premature Infants: A Randomized Controlled Trial

Ryan Lam, MD[1], Diane Schilling, RRT[1], Brian Scottoline, MD, PhD[1], Astrid Platteau, MD[1], Meike Niederhausen, PhD[2], Kelli C. Lund, MD[1], Robert L. Schelonka, MD[1], Kelvin D. MacDonald, MD, RRT[3], and Cindy T. McEvoy, MD, MCR[1]



VENTILATION NON-INVASIVE

POURQUOI Y PENSER ?

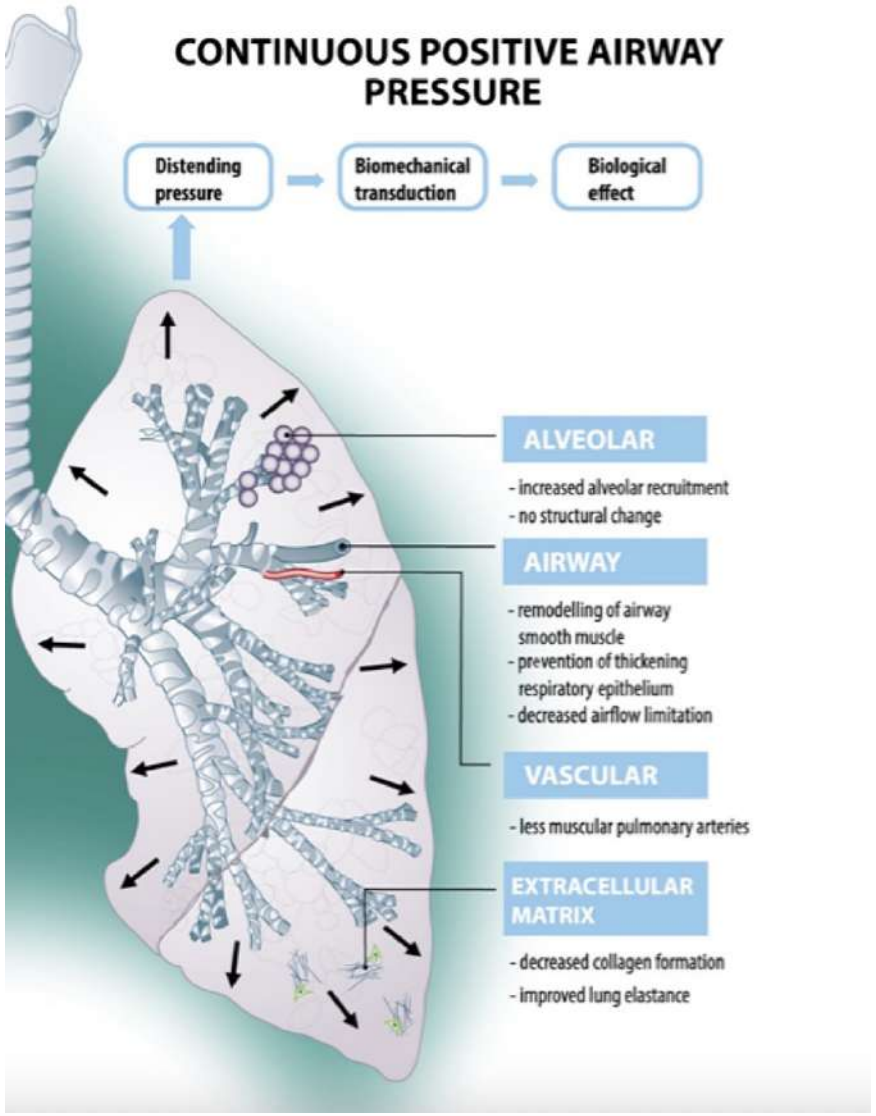
→ Soutenir la croissance pulmonaire par CPAP

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 318: L976–L987, 2020.
First published March 18, 2020; doi:10.1152/ajplung.00465.2019.

RESEARCH ARTICLE

Intermittent CPAP limits hyperoxia-induced lung damage in a rabbit model of bronchopulmonary dysplasia

Andre George Gie,[1] Thomas Salaets,[1] Janne Vignero,[2] Yannick Regin,[1] Jeroen Vanoirbeek,[3] Jan Deprest,[1,4] and Jaan Toelen[1]



VENTILATION NON-INVASIVE

POURQUOI Y PENSER ?

→ Hypercapnie chez la majorité des DBP

→ Soutenir les échanges gazeux et maintenir l'ouverture des voies aériennes par CPAP

Received: 19 January 2023 | Revised: 16 February 2023 | Accepted: 21 March 2023

DOI: 10.1111/apa.16773

ACTA PÆDIATRICA NURTURING THE CHILD WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Bronchopulmonary dysplasia and carbon dioxide retention

Kristin O'Connor[1,2] | Mark William Davies[1,3]

Conclusion: Ninety-four per cent of neonates <30 weeks GA at ≥36 weeks corrected GA requiring ongoing nasal cannulae oxygen therapy for established BPD, who were ready for discharge home, have CO_2 levels outside of normocapnia (35–45 mmHg), with 87% having CO_2 levels between 45 and 65 mmHg.

VENTILATION NON-INVASIVE À DOMICILE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

frontiers in Pediatrics

SYSTEMATIC REVIEW
published: 12 February 2018
doi: 10.3389/fped.2018.00013

Long-term Non-Invasive Ventilation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis

Prabhjot K. Bedi[1], Maria Luisa Castro-Codesal[1], Robin Featherstone[2], Mohammed M. AlBalawi[3], Bashar Alkhaledi[4], Anita L. Kozyrskyj[1,5], Carlos Flores-Mir[6] and Joanna E. MacLean[1,5]

60 études chez les nourrissons (alternative à la trachéostomie) :

- Amélioration des paramètres respiratoires en cas d'anomalies des voies aériennes (Pierre-Robin, apnées obstructives)
- Amélioration de la survie dans les pathologies neuromusculaires
- Très peu de données chez les nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois

Leboulanger N. Pediatrics 2010.
Harrington C. J Appl Physiol 2003.
Gregoretti C. Pediatrics 2013.

VENTILATION NON-INVASIVE

ET DANS LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE?

→ Données limitées à des rapports de cas

CASE REPORT

WILEY

Non-invasive home ventilation using the average volume assured pressure support feature in an infant with severe bronchopulmonary dysplasia and chronic respiratory failure

Vishal Saddi[1,2] | Ganesh Thambipillay[1,2] | Arthur Teng[1,2]

Mann and Bär *Journal of Medical Case Reports* 2011, **5**:435
http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/435

JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS

CASE REPORT Open Access

Severe bronchopulmonary dysplasia improved by noninvasive positive pressure ventilation: a case report

Christian Mann[1,2*] and Walter Bär[1,2]

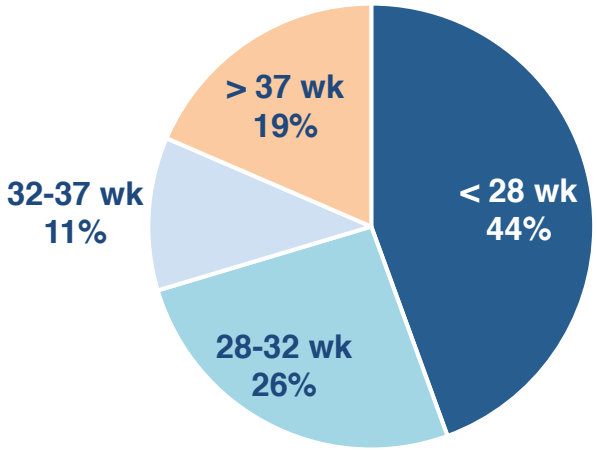
VENTILATION NON-INVASIVE

EXPÉRIENCE À L'HUDERF (2007-2018)

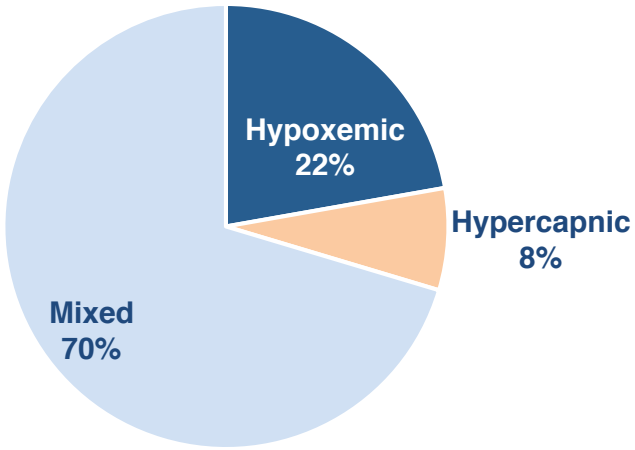
→ 27 nouveau-nés

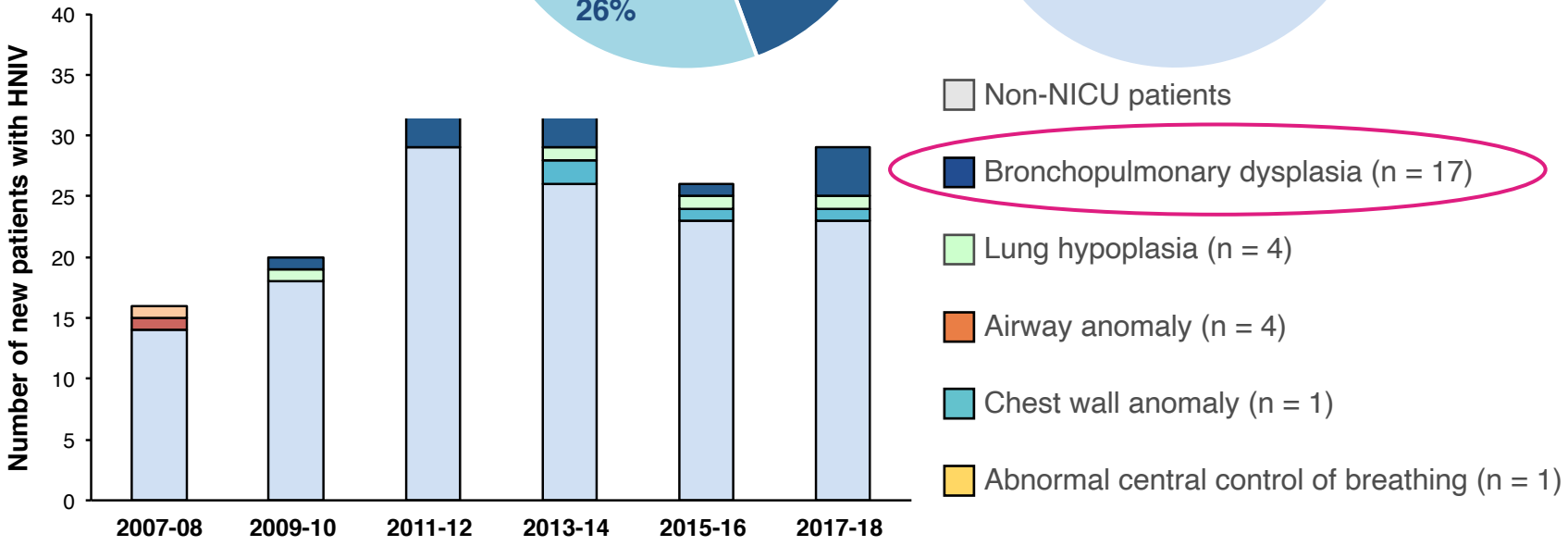
40 weeks of age
(IQR 38.6–42)

GESTATIONAL AGE AT BIRTH



RESPIRATORY STATUS

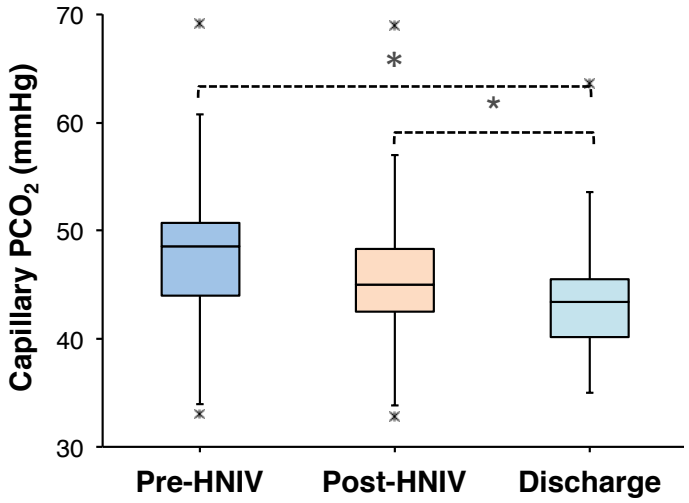


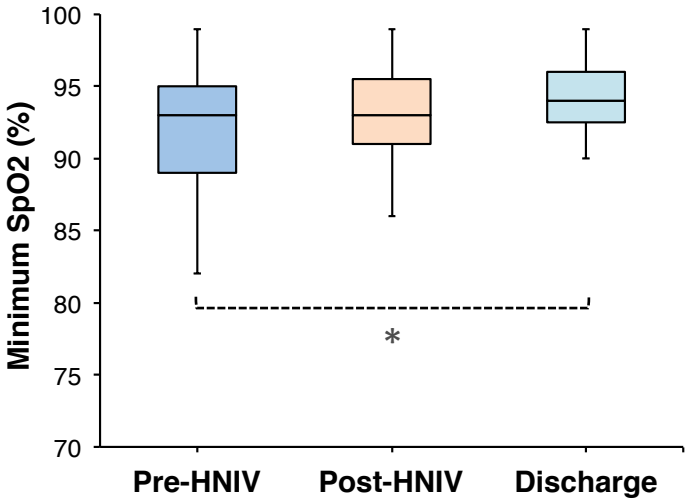


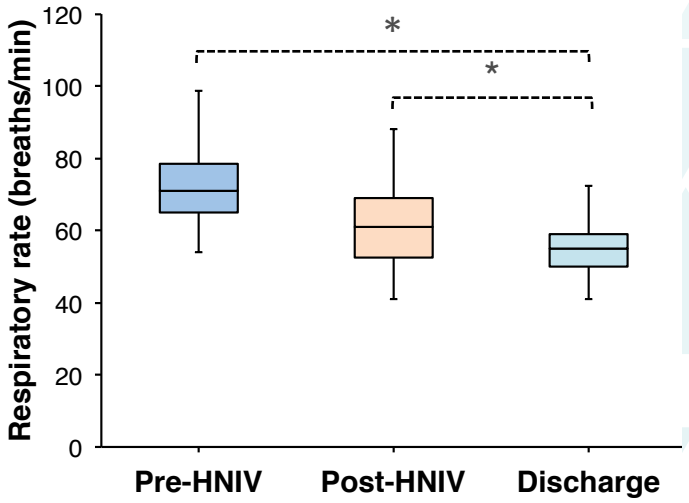
VENTILATION NON-INVASIVE

EXPÉRIENCE À L'HUDERF

→ Amélioration des paramètres diurnes



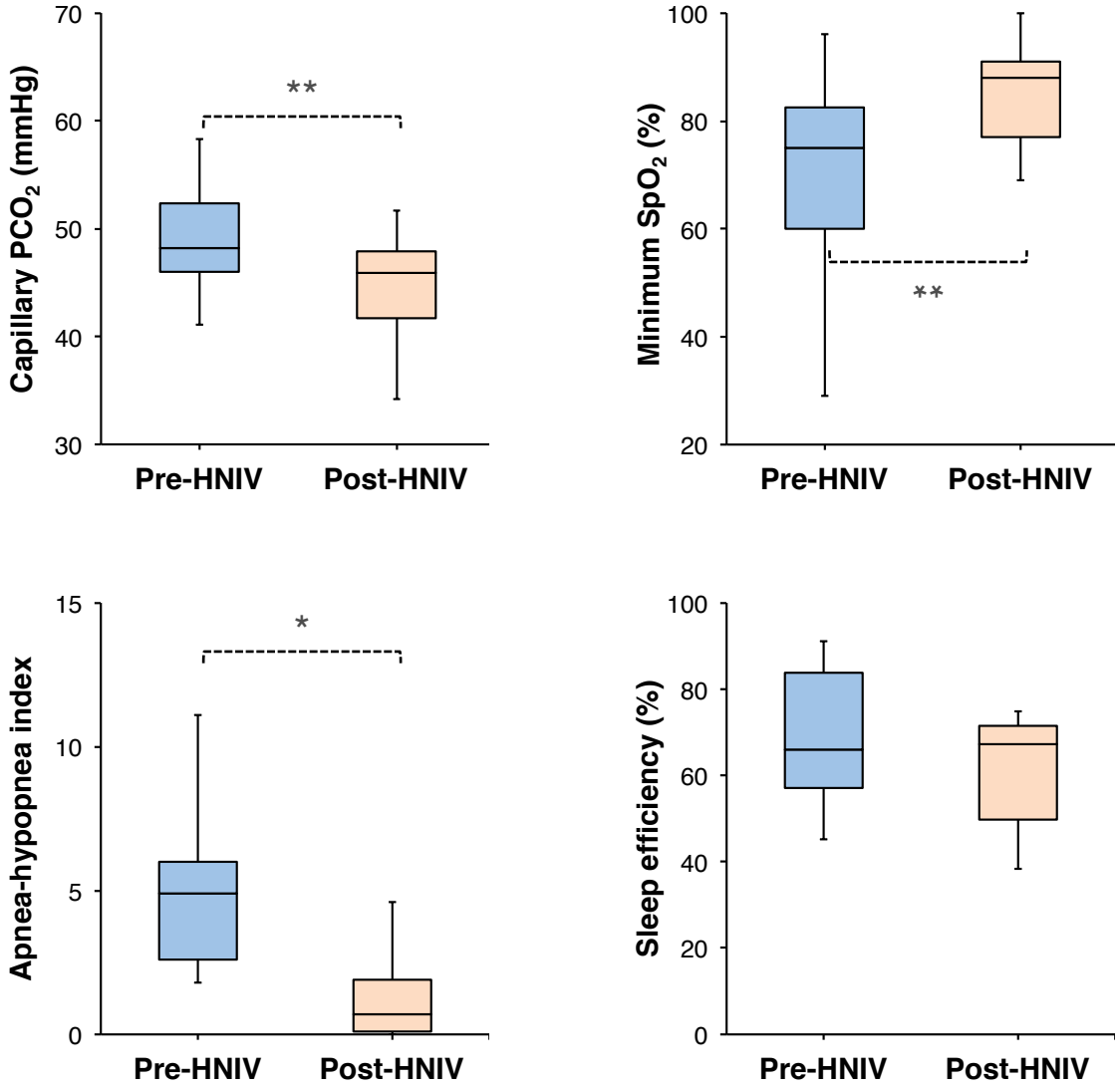




VENTILATION NON-INVASIVE

EXPÉRIENCE À L'HUDERF

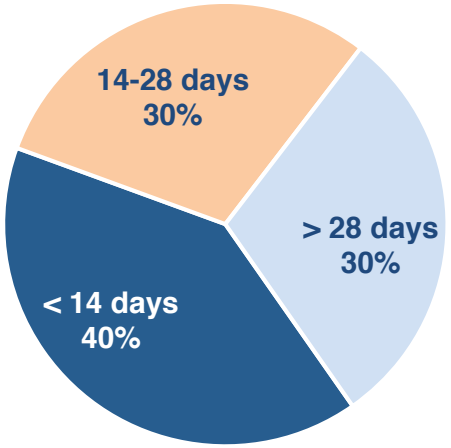
→ Amélioration des paramètres nocturnes



VENTILATION NON-INVASIVE

EXPÉRIENCE À L'HUDERF → Évolution la 1ère année après la sortie

ADAPTATION TO HOME VENTILATOR

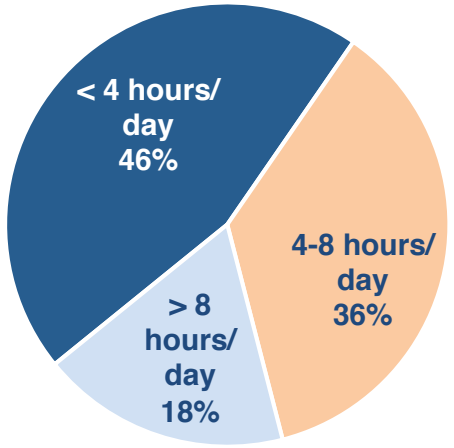


Absence of health insurance (n = 1)

Unavailable beds in long-term care facilities (n = 3)

Inappropriate home environment (n = 1)

COMPLIANCE TO HNIV



- Sortie à domicile avec VNI pour le sommeil uniquement
- 2 circuits endommagés; 1 cas de déformation faciale (> 12 h / jour)
- Compliance variable à l'usage
- Pas de décès liés à l'équipement, pas de trachéostomie
- 50% de nourrissons réhospitalisés pour infection respiratoire sans majoration de leur support actuel

CONCLUSIONS

OXYGÈNE À DOMICILE	VENTILATION NON-INVASIVE À DOMICILE
Administration continue (via concentrateur)	Possibilité d'administration discontinue (sommeil) sans suppléments en O2
Durée moyenne d'usage : 10 mois Compliance plutôt bonne	Durée moyenne ? Compliance variable
Bénéfices immédiats sur la SpO2 Bénéfices limités à court terme sur la croissance Effets secondaires à long terme discutés	Bénéfices à court terme (pCO2, SpO2, apnées, rythme respiratoire) Bénéfices à long terme non rapportés
Recommandations pour le sevrage (pas EBM)	Sevrage guidé par polysomnographie
Matériel à usage pédiatrique	Ventilateurs validés pour enfants > 10kg
Impact sur la croissance pulmonaire?	Possible stimulation de la croissance pulmonaire
Littérature basée sur des niveaux de preuve (très) faibles (difficultés d'établir un RCT multicentrique, considérations éthiques relatives à la population contrôle)	

CONCLUSIONS

MEDICAL PROGRESS

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia

Steven H. Abman, MD[1], Joseph M. Collaco, MD, PhD[2], Edward G. Shepherd, MD[3], Martin Keszler, MD[4], Milenka Cuevas-Guaman, MD[5], Stephen E. Welty, MD[5], William E. Truog, MD[6], Sharon A. McGrath-Morrow, MD, MBA[2], Paul E. Moore, MD[7], Lawrence M. Rhein, MD[8], Haresh Kirpalani, BM, MSc[9], Huayan Zhang, MD[9], Linda L. Gratny, MD[6], Susan K. Lynch, MD[3], Jennifer Curtiss, RD, LD[3], Barbara S. Stonestreet, MD[4], Robin L. McKinney, MD[4], Kevin C. Dysart, MD[9], Jason Gien, MD[1], Christopher D. Baker, MD[1], Pamela K. Donohue, MS, ScD[2], Eric Austin, MD, MSCI[7], Candice Fike, MD[7], and Leif D. Nelin, MD[3], on behalf of the Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative*

THE BPD COLLABORATIVE

Suivi de ventilation à domicile HUDERF

- Dr D. Vens
- Dr S. Scaillet
- Prof N. Lefèvre
- C. Haggenmacher / D. Qachri
- D. Willems
- Globul'home

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Aline Vuckovic
Directrice de Service Néonatalogie-Périnatalogie H.U.B.
Email : aline.vuckovic@huderf.be

H.U.B

Hôpital Erasme