



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2018

THESE n°55

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2018
par

Mme BERTHELON Audrey

Née le 21 janvier 1993

A Lyon 8^{ème}

LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES DANS LA MUCOVISCIDOSE
État des connaissances en 2018

JURY

Monsieur LAURENT Frédéric, PU-PH
Madame DOLEANS-JORDHEIM Anne, MCU-PH
Monsieur GOUTELLE Sylvain, MCU-PH
Madame HODILLE Elisabeth, AHU

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)
- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**
CHIMIE ORGANIQUE
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

• TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

• PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

• PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

• COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

• ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

**• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

• INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Frédéric Laurent,

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de présider le jury qui évaluera mon travail. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce document.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Anne Doléans-Jordheim,

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail. Merci de m'avoir confié ce sujet si intéressant. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre patience.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Elisabeth Hodille et Monsieur le Docteur Sylvain Goutelle

Merci d'avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse et pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon travail.

A Madame le Docteur Oana Dumitrescu,

Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour répondre à mes questions et pour les précieux renseignements que vous m'avez fournis concernant les mycobactéries.

A Monsieur le Professeur Philippe Reix,

Merci pour le retour de votre expérience au CRCM de Lyon qui m'a permis d'éclaircir certaines interrogations.

Aux professeurs et pharmaciens rencontrés durant mes études,

Merci à tous pour le temps que vous avez consacré à ma formation. C'est aussi grâce à vous que je suis devenue la pharmacienne que je suis.

A mon maître de stage,

Monsieur le Docteur Jacques Dubois,

Merci pour les enseignements transmis au cours de mes six mois de stage. Ce dernier m'a permis de gagner en professionnalisme.

A ma famille,

A mes parents, merci d'avoir été présents et de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Merci pour le temps que vous avez consacré à la relecture de ma thèse, pour vos conseils dans les moments de doute et pour votre écoute. Merci pour votre amour.

A mes frères, même si on ne se parle pas beaucoup (on n'est pas des bavards dans la famille), je suis sûre que nous serons toujours présents les uns pour les autres. Je vous souhaite de tout cœur bonheur et épanouissement, aussi bien personnels que professionnels.

A tous, merci d'être les personnes que vous êtes. Chacun a contribué à la personne que je suis. Malgré nos différences, nous formons une famille. Et c'est précieux, la famille. Je vous aime.

A mes amis,

A Sabine, Charlotte et Sabrina, merci pour votre présence et votre soutien. Merci pour tous les moments qu'on a partagés depuis notre rencontre en P2 ; vous avez illuminé mes années étudiantes. Vous êtes de magnifiques rencontres. Je vous aime fort les copines !

A Ambre, merci pour les années passées ensemble, en particulier en filière officine. Merci de m'avoir accueillie chez toi au quotidien pendant la pause de midi lors de la 5AHU. Heureusement que tu étais là dans la galère des partiels, des oraux et des ED !

A Marie, Vincent et aux autres personnes rencontrées au cours de mes études, merci pour les moments passés ensemble.

A Loïs,

« *Last but not least* », merci pour l'aide que tu m'as apportée dans la mise en forme de cette thèse. Merci pour ton amour, ton soutien et ton optimisme infaillibles. Merci de me supporter au quotidien. Bref, merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : LA MUCOVISCIDOSE.....	3
I Épidémiologie.....	5
II Etiologie.....	7
II.1 Gène <i>CFTR</i>	7
II.2 Mutations génétiques	7
II.3 Transmission de la mucoviscidose.....	10
II.4 Protéine CFTR.....	10
II.4.1 Description	10
II.4.2 Fonctions	11
II.4.3 Localisations.....	11
II.5 Thérapies ciblant le canal chlorure	12
III Manifestations cliniques et prises en charge de la MV.....	13
III.1 Atteinte pulmonaire	14
III.1.1 Physiopathologie.....	14
III.1.2 Manifestations cliniques.....	14
III.1.2.1 Infections bronchiques.....	14
III.1.2.2 Exacerbations pulmonaires	16
III.1.2.3 Évolution.....	16
III.1.3 Prise en charge.....	16
III.1.3.1 Kinésithérapie respiratoire.....	16
III.1.3.2 Aérosolthérapie et traitements inhalés.....	17
III.1.3.3 Traitements antimicrobiens hors aérosols	18
III.1.3.4 Traitements associés non systématiques	18
III.1.3.5 Prophylaxie : vaccination et utilisation d'anticorps monoclonaux.....	19
III.1.3.6 Transplantation	19
III.2 Autres atteintes	20
IV Diagnostic de la mucoviscidose.....	22
IV.1 Diagnostic sur signes cliniques.....	22
IV.2 Diagnostic sur dépistage.....	22
IV.2.1 Dosage de la trypsine immuno-réactive.....	23
IV.2.2 Génotypage de confirmation.....	23
IV.2.3 Test de la sueur.....	24
IV.2.3.1 Principes techniques.....	24
IV.2.3.2 Interprétation des résultats.....	25
IV.3 Diagnostic prénatal de la mucoviscidose.....	25
IV.4 Diagnostic génétique pré-implantatoire.....	26
V Suivi des patients	26
V.1 Modalités.....	26
V.2 Suivi microbiologique.....	27

V.2.1	Prélèvements.....	28
V.2.2	Micro-organismes rencontrés.....	28

DEUXIEME PARTIE : LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES DANS LA MUCOVISCIDOSE
..... 31

I	Virulence des mycobactéries atypiques.....	36
I.1	Variabilité de la virulence des mycobactéries atypiques.....	36
I.1.1	Virulence des mycobactéries à croissance lente.....	36
I.1.2	Virulence des mycobactéries à croissance rapide	37
I.2	Acquisition de la virulence	39
I.3	Déterminants de la virulence.....	41
II	Épidémiologie des mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose	42
II.1	Prévalence	42
II.1.1	Prévalence en fonction de la localisation géographique.....	42
II.1.1.1	Prévalence à l'international.....	43
II.1.1.2	Prévalence en Europe	45
II.1.1.3	Prévalence en France.....	47
II.1.2	Prévalence en fonction de l'âge.....	48
II.1.3	Prévalence avant et après transplantation.....	50
II.2	Incidence	51
II.3	Acquisition des mycobactéries atypiques par les patients atteints de mucoviscidose	52
II.3.1	Acquisition par contamination environnementale.....	52
II.3.1.1	Habitat des mycobactéries atypiques et sources d'exposition.....	52
II.3.1.2	Facteurs favorisant la persistance des MNT dans l'environnement	54
II.3.2	Acquisition par transmission interhumaine	55
II.3.2.1	Cas de <i>Mycobacterium abscessus</i>	55
II.3.2.2	Transmission directe ou indirecte.....	56
II.3.2.3	Infections nosocomiales.....	57
III	Facteurs de risque d'acquisition de mycobactéries atypiques.....	57
III.1	Facteurs de risque environnementaux	59
III.1.1	La pollution	59
III.1.2	L'eau	59
III.1.3	La terre.....	59
III.2	Facteurs de risque liés au patient et à la mucoviscidose.....	60
III.2.1	L'âge	60
III.2.2	Le sexe.....	60
III.2.3	Le génotype	60
III.2.4	Le statut immunitaire	61
III.2.5	Les paramètres cliniques du patient.....	62
III.2.5.1	L'atteinte et la fonction pulmonaires	62
III.2.5.2	La fonction pancréatique	63
III.2.5.3	La dénutrition.....	63
III.2.5.4	L'aspergillose bronchopulmonaire allergique	64
III.2.6	Les expositions médicamenteuses.....	65

III.2.6.1	Les antibiotiques	65
III.2.6.2	Les traitements affectant l'immunité	66
III.2.7	Interactions entre mycobactéries atypiques et autres pathogènes pulmonaires	68
IV	Symptomatologie des infections pulmonaires à mycobactérie atypique chez les patients MV	69
IV.1	Symptômes	69
IV.2	Pronostic et évolution	70
IV.2.1	Selon la forme clinique	70
IV.2.1.1	Forme fibrocavitaire	70
IV.2.1.2	Forme nodulaire/bronchectasique	70
IV.2.2	Selon la mycobactérie atypique	70
IV.2.2.1	Complexe <i>avium</i>	70
IV.2.2.2	Complexe <i>abscessus</i>	71
V	Diagnostic des infections respiratoires à mycobactérie atypique	73
V.1	Diagnostic clinique	73
V.2	Diagnostic par imagerie	73
V.2.1	Forme fibrocavitaire	73
V.2.2	Forme nodulaire/bronchiectasique	74
V.2.3	Diagnostic différentiel	74
V.3	Diagnostic microbiologique	75
V.3.1	Prélèvements	75
V.3.1.1	Recommandations et précautions	75
V.3.1.2	Modes de prélèvement	75
V.3.2	Traitement des échantillons prélevés	77
V.3.2.1	Fluidification	77
V.3.2.2	Décontamination	77
V.3.2.3	Protocoles	77
V.3.3	Méthodes de détection des mycobactéries atypiques	78
V.3.3.1	Examen microscopique des frottis	78
V.3.3.2	Cultures	80
V.3.3.3	Analyses de biologie moléculaire (PCR)	83
V.3.3.4	Tests antigéniques	83
V.3.4	Méthodes d'identification des mycobactéries atypiques	84
V.3.4.1	Tests phénotypiques	84
V.3.4.2	Tests chimiotaxonomiques	86
V.3.4.3	Tests génotypiques	87
V.3.4.4	Spectrométrie de masse	89
V.4	Sensibilité et résistance des mycobactéries atypiques aux antibiotiques	90
V.4.1	Mécanismes de résistance des mycobactéries atypiques aux antibiotiques	90
V.4.1.1	Résistance naturelle	90
V.4.1.2	Résistance acquise	91
V.4.2	Tests de sensibilité aux antibiotiques	92
V.4.2.1	Vue d'ensemble des différents tests utilisés	92
V.4.2.2	Limites et précautions	93
V.4.2.3	Tests de sensibilité du complexe <i>avium</i>	94

V.4.2.4	Tests de sensibilité du complexe <i>abscessus</i>	96
V.4.2.5	Perspectives	99
V.5	Comment établir le diagnostic en pratique ?.....	100
V.5.1	Critères diagnostiques d'une infection pulmonaire à mycobactérie atypique.....	100
V.5.1.1	Critères cliniques et radiologiques.....	101
V.5.1.2	Critères microbiologiques.....	101
V.5.2	Conduite à tenir.....	103

**TROISIEME PARTIE : CONDUITE A TENIR FACE AUX MYCOBACTERIES ATYPIQUES
A LOCALISATION PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
MUCOVISCIDOSE.....105**

I	Traitements des infections pulmonaires à mycobactérie atypique	107
I.1	Choix de traiter ou non	107
I.2	Traitements antibiotiques.....	107
I.2.1	Infections pulmonaires par le complexe <i>avium</i>	108
I.2.1.1	Cas du complexe <i>avium</i> sensible à la clarithromycine	108
I.2.1.2	Cas du complexe <i>avium</i> résistant à la clarithromycine	111
I.2.1.3	Conduite à tenir en cas d'échec du traitement.....	112
I.2.2	Infections pulmonaires par le complexe <i>abscessus</i>	112
I.2.2.1	Critères de choix du protocole thérapeutique.....	113
I.2.2.2	Cas du complexe <i>abscessus</i> sensible à la clarithromycine.....	113
I.2.2.3	Cas du complexe <i>abscessus</i> résistant à la clarithromycine	116
I.2.2.4	Conduite à tenir en cas d'échec du traitement.....	116
I.2.1	Infections pulmonaires par plusieurs mycobactéries atypiques.....	117
I.2.2	Interactions médicamenteuses	119
I.2.2.1	Entre antibiotiques antimycobactériens.....	119
I.2.2.2	Entre antibiotiques et médicaments spécifiques de la mucoviscidose	120
I.3	Traitements adjuvants.....	121
I.4	Traitements chirurgicaux	122
I.5	Perspectives	123
II	Suivi des patients	124
II.1	Dépistage.....	124
II.2	Suivi avant la mise en place d'un traitement	126
II.2.1	Sensibilité et résistance.....	126
II.2.2	Témoins de la réponse thérapeutique.....	126
II.3	Pendant le traitement.....	126
II.3.1	Suivi de l'efficacité	126
II.3.1.1	Réponse bactériologique.....	127
II.3.1.2	Réponse radiologique	127
II.3.2	Suivi de la tolérance	127
II.3.3	Suivi thérapeutique pharmacologique.....	129
II.4	Après l'arrêt du traitement.....	129
III	Transplantation pulmonaire.....	130

III.1	Arguments en faveur d'une contre-indication absolue.....	130
III.2	Arguments en faveur d'une contre-indication relative.....	131
III.3	Recommandations pratiques.....	133
IV	Prévention des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques.....	133
IV.1	Prévention de la transmission des mycobactéries atypiques.....	133
IV.1.1	Prévention en établissement de soins.....	134
IV.1.1.1	L'hygiène des mains.....	134
IV.1.1.2	L'équipement de protection individuelle.....	135
IV.1.1.3	L'isolement géographique des patients.....	135
IV.1.1.4	Les examens et les soins.....	137
IV.1.1.5	Nettoyage et désinfection de l'environnement.....	138
IV.1.2	Prévention en dehors des établissements de soins.....	139
IV.2	Prévention de l'acquisition des mycobactéries atypiques.....	140
IV.2.1	Mesures environnementales.....	140
IV.2.2	Mesures liées aux soins.....	141
IV.2.3	Prophylaxie médicamenteuse.....	142
IV.2.3.1	Vaccin BCG.....	142
IV.2.3.2	Azithromycine.....	142
	CONCLUSIONS.....	143
	ANNEXES.....	145
	BIBLIOGRAPHIE.....	151

LISTE DES ABREVIATIONS

MV : atteint de mucoviscidose, mucoviscidose	ATB : antibiotique
RFM : Registre français de la mucoviscidose	IV : intraveineuse
CRCM : Centres de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose	DNN : dépistage néonatal
CFTR : <i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i>	TIR : trypsine immuno-réactive
kb : kilobase	J3 : trois jours de vie
ADN : acide désoxyribonucléique	AfDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l' Enfant
ARN : acide ribonucléique	DPN : diagnostic prénatal
ARNm : acide ribonucléique messager	SA : semaine d' aménorrhée
ABC : ATP-binding cassette	DPN-NI : diagnostic prénatal non invasif
NBD : <i>Nucleotid Binding Domain</i>	ISET : <i>isolation by size of epithelial tumor/trophoblastic cells</i>
Cl⁻ : chlorure	CFTC : cellules fœtales trophoblastiques circulantes
AMPc : adénosine monophosphate cyclique	DPI : diagnostic pré-implantatoire
PKA : protéine kinase A	PCR : <i>Polymerase Chain Reaction</i>
ATP : adénosine triphosphate	ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats
ENaC : <i>epithelial sodium channel</i>	Ig : immunoglobuline
AMM : autorisation de mise sur le marché	LBA : lavage broncho-alvéolaire
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde	MNT : Mycobactérie Non Tuberculeuse
TGFβ1 : <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>	MCL : Mycobactérie à Croissance Lente
TCF7L2 : <i>transcription factor 7-like 2</i>	MCR : Mycobactérie à Croissance Rapide
ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique	MAC : <i>Mycobacterium avium</i> complex
VRS : virus respiratoire syncytial	MIABSC : <i>Mycobacterium abscessus</i> complex

S : smooth
R : rough
GPL : glycopeptidolipide
mps1 : non-ribosomal peptide synthase
FAP : Fibronectin Attachment Proteins
MBP-1 : Microaggregate-Binding Protein 1
ESAT-6 : 6-kD early secreted antigenic target
ECFS : European Cystic Fibrosis Society
IP-MNT : infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
IL : interleukine
TH2 : lymphocytes T auxiliaires de type 2
TH1 : lymphocytes T auxiliaires de type 1
IFN : interféron
TNF : Tumor Necrosis Factor
FEV1 : Forced Expiratory Volume in one second
IMC : Indice de Masse Corporelle
NETs : Neutrophil Extracellular Traps
Dnd : DNA degradation
TDM-HR : tomodesitométrie haute résolution
CFF : Cystic Fibrosis Foundation

NALC : N-acétyl L-cystéine
NaOH : hydroxyde de sodium, soude
OxA : acide oxalique
BCSA : *Burkholderia cepacia* selective agar
BAAR : bacille acido-alcool-résistant
ATS : American Thoracic Society
IDSA : Infectious Diseases Society of America
MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube
OADC : acide oléique, albumine, dextrose, catalase
CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
TSA : test de sensibilité aux antibiotiques
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CLHP : chromatographie liquide haute performance
ARNr : acide ribonucléique ribosomal
CM : Common Mycobacteria
AS : Additional Species
PRA : Polymerase chain reaction product Restriction Analysis
hsp65 : protéine de choc thermique universelle de 65kD
MLSA : multilocus sequence analysis
erm : erythromycin resistance methylase
PFGE : pulsed-field gel electrophoresis

VNTR : *variable number tandem repeat*

MLST : *multilocus sequence typing*

MST : *multispacer sequence typing*

rep-PCR : *repetitive-sequence-based PCR*

MALDI-TOF MS : *matrix-assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry*

EUCAST : *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

E-test : Epsilon -est

IM : intramusculaire

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

HEPA : *high-efficiency particulate air*

BCG : bacille de Calmette et Guérin

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants). (3)	5
Figure 2 : Évolution du nombre de patients depuis 1992. (3)	6
Figure 3 : Représentation moléculaire du gène <i>CFTR</i> à la protéine CFTR. (13).....	7
Figure 4 : Classes de mutations du gène <i>CFTR</i> , exemples et physiopathologie, d'après Bui <i>et al.</i> (14). Illustrations : CFTR.INFO. Classification of CFTR mutations. http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-six-classes-of-cftr-defects/ (consulté le 19 janvier 2018) (16)	9
Figure 5 : Structure de la protéine CFTR. (19)	10
Figure 6 : Physiopathologie et manifestations cliniques de la mucoviscidose. (24).....	13
Figure 7 : Stratégie du dépistage néonatal de la mucoviscidose. (46)	23
Figure 8 : Rythme des visites pour le suivi des patients au CRCM.....	27
Figure 9 : Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . (57).....	33
Figure 10 : Interaction des souches lisses (A) et rugueuses (B et C) de <i>M. abscessus</i> avec des mononucléaires sanguins périphériques humains, d'après Jönsson <i>et al.</i> (83).....	39
Figure 11 : Exemples de gènes vraisemblablement hérités d'organismes non mycobactériens. (63).....	40
Figure 12 : Espèces de mycobactéries isolées en 2015 aux Etas-Unis. (106)	44
Figure 13 : Prévalence et incidence des mycobactéries atypiques au cours du temps (2002 à 2012), sur l'île Grande Canarie. (112)	45
Figure 14 : Prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients vus en 2015, par pays, d'après l' <i>European Cystic Fibrosis Society</i> (114).....	46
Figure 15 : Évolution du taux d'incidence des infections à mycobactéries atypiques (en pourcentage de patients nouvellement infectés sur l'ensemble des patients) de 2002 à 2011, au <i>Graub cystic fibrosis center, Schneider Children's Medical Center of Israel</i> . (109).....	51
Figure 16 : Arbre phylogénétique des isolats de <i>Mycobacterium abscessus</i> indiquant différents modes d'acquisition de la bactérie. (128).....	56
Figure 17 : Visualisation des NETs (<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>), fibres d'ADN associées à des granules protéiques cytotoxiques, par microscopie électronique à balayage, d'après Manzenreiter <i>et al.</i> (157).	67
Figure 18 : Frise chronologique représentant la durée d'une infection à mycobactérie atypique, d'après Bar-On <i>et al.</i> (109).....	72
Figure 19 : Radiographie thoracique. Lésion cavitaire lobaire supérieure droite d'une patiente avec une infection à <i>Mycobacterium kansasii</i> , d'après Andréjak <i>et al.</i> (61).....	74
Figure 20 : Tomodensitométrie thoracique haute résolution. Forme nodulaire bronchectasique d'une infection pulmonaire à <i>Mycobacterium intracellulare</i> chez une patiente de 70 ans. (167)	74
Figure 21 : Bacilles acido-alcool-résistants visualisés par la coloration à l'auramine (gauche) et la coloration de Ziehl-Neelsen (droite). (176)	79
Figure 22 : Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson). ©Pascal Fraperie. (173).....	80
Figure 23 : Lecture de tube MGIT sous une lampe UV à 365 nm. ©Pascal Fraperie. (173).....	81
Figure 24 : Apparence des colonies de <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> sur milieu RGM après 7 jours d'incubation à 30°C, d'après Eltringham <i>et al.</i> (185) et Jönsson <i>et al.</i> (83).....	83

Figure 25 : Identification des principales espèces de mycobactéries appartenant au Groupe III de Runyon grâce à leurs caractéristiques biochimiques, d'après Ribón (191).....	85
Figure 26 : Vue d'ensemble de la paroi cellulaire mycobactérienne et des déterminants de la résistance aux antibiotiques (encadrés rouges), d'après van Ingen <i>et al.</i> (215).	91
Figure 27 : Algorithme suggéré par Floto <i>et al.</i> (65) pour l'examen des patients ayant une suspicion clinique d'infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse.....	104
Figure 28 : Agenda classique des patients traités pour une infection pulmonaire par le complexe <i>avium</i> , lorsque les souches sont sensibles à la clarithromycine, d'après Floto <i>et al.</i> (65).....	108
Figure 29 : Agenda classique des patients traités pour une infection pulmonaire par le complexe <i>abscessus</i> , d'après Floto <i>et al.</i> (65)	114
Figure 30 : Protocoles thérapeutiques recommandés en cas d'infection pulmonaire causée par le complexe <i>avium</i> ou <i>abscessus</i> dans un contexte de mucoviscidose.	118
Figure 31 : Suivi chronologique des patients atteints de mucoviscidose, avant, pendant et après le traitement pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique.	130
Figure 32 : Courbes de survie post-transplantation des patients mucoviscidosiques infectés par une bactérie du complexe <i>abscessus</i> (pointillés, n=13) par comparaison à des patients mucoviscidosiques non infectés par une mycobactérie (traits pleins, n=154). (285).....	132

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Médicaments ciblant le canal chlorure commercialisés en 2018.....	12
Tableau 2 : Arsenal thérapeutique de la voie pulmonaire dans la mucoviscidose.....	17
Tableau 3 : Atteintes digestives rencontrées dans la mucoviscidose.....	21
Tableau 4 : Autres atteintes rencontrées dans la mucoviscidose.....	21
Tableau 5 : Répartition des germes respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. (3).....	29
Tableau 6 : Classification des principales mycobactéries atypiques.	34
Tableau 7 : Prévalence des mycobactéries non tuberculeuses selon la localisation géographique, par étude.....	43
Tableau 8 : Prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients vus en 2015, par pays, d'après l' <i>European Cystic Fibrosis Society</i> (114).....	46
Tableau 9 : Répartition des MNT entre les patients, d'après Roux <i>et al.</i> (87).	47
Tableau 10 : Prévalence des mycobactéries atypiques selon la région de France, d'après Roux <i>et al.</i> (87).	48
Tableau 11 : Comparaison de la prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les enfants et les adultes vus en 2015, par pays, d'après les données du registre des patients de l'ECFS (114).	49
Tableau 12 : Prévalence des mycobactéries atypiques au niveau respiratoire selon l'âge, d'après le registre français de la mucoviscidose 2016 (3).....	50
Tableau 13 : Principales études ayant évalué les facteurs de risque d'infection à mycobactéries non tuberculeuses chez les sujets mucoviscidosiques.....	58
Tableau 14 : Sévérité de la mutation du gène <i>CFTR</i> en fonction des patients positifs et négatifs aux mycobactéries non tuberculeuses, d'après Bar-On <i>et al.</i> (109).	61
Tableau 15 : Facteurs de risque prouvés et potentiels d'acquisition de mycobactéries non tuberculeuses, en lien avec le profil et les paramètres cliniques des patients atteints de mucoviscidose.....	64
Tableau 16 : Interactions entre les mycobactéries non tuberculeuses et les pathogènes respiratoires rencontrés dans la mucoviscidose.	69
Tableau 17 : Expression des résultats de l'examen microscopique, d'après Développement et Santé (177).....	79
Tableau 18 : Caractères distinctifs permettant l'identification des différentes espèces appartenant au Groupe IV de Runyon grâce à leurs caractéristiques biochimiques. (170).....	85
Tableau 19 : Résistances des mycobactéries atypiques aux antibiotiques acquises par mutations.....	91
Tableau 20 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices pour le complexe <i>avium</i>	95
Tableau 21 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices des antibiotiques testés sur <i>Mycobacterium abscessus</i> , d'après le CLSI (196).	97
Tableau 22 : Profil de sensibilité aux antibiotiques des sous-espèces du complexe <i>abscessus</i> , d'après Brown-Elliott <i>et al.</i> (91).	99
Tableau 23 : Critères nécessaires au diagnostic d'infection pulmonaire à mycobactéries atypiques. (61).....	100
Tableau 24 : Posologies des antibiotiques utilisés pour traiter des infections pulmonaires causées par le complexe <i>avium</i> et le complexe <i>abscessus</i> dans la mucoviscidose. (65).....	109
Tableau 25 : Interactions entre les antibiotiques utilisés dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques et leur niveau de contrainte.....	119

Tableau 26 : Interactions entre les antibiotiques utilisés dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques et les médicaments utilisés dans la mucoviscidose. (255)	121
Tableau 27 : Traitements adjuvants des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques dans un contexte de mucoviscidose.....	122
Tableau 28 : Principaux effets indésirables/toxicités des antibiotiques et moyens de surveillance recommandés dans le traitement des infections pulmonaires à MAC et MABSC dans la mucoviscidose. (65)	128
Tableau 29 : Liste (non exhaustive) des opportunités pour l'hygiène des mains par le personnel soignant, les patients atteints de mucoviscidose (patients MV) et leur famille, d'après Saiman <i>et al.</i> (292).....	134
Tableau 30 : Stratégies pour la prévention et le contrôle des infections dans les centres spécialisés dans la mucoviscidose afin de minimiser le risque de transmission de potentiels pathogènes dans un rayon de deux mètres. (292).....	137
Tableau 31 : Possibles stratégies visant à minimiser l'impact psychosocial négatif des mesures de séparation auprès des patients atteints de mucoviscidose, d'après Saiman <i>et al.</i> (292).....	140
Tableau 32 : Mesures permettant de réduire l'exposition domestique à <i>Mycobacterium avium</i> , d'après Falkinham (70).....	141

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Recommandation de vaccination dans la population générale et chez des patients atteints de mucoviscidose. (41)	145
Annexe 2 : Circonstances les plus fréquentes du diagnostic de mucoviscidose. (3).....	146
Annexe 3 : Tableau récapitulatif du suivi du patient atteint de mucoviscidose. (33).....	147

INTRODUCTION

Le genre *Mycobacterium* regroupe de nombreuses bactéries. Parmi elles, le bacille de Koch, agent infectieux de la tuberculose, est largement connu pour sa contagiosité. Si la tuberculose tue près de 1,8 millions de personnes chaque année dans le monde (1), d'autres bactéries du genre *Mycobacterium* se font plus discrètes : ce sont les mycobactéries atypiques (ou mycobactéries non tuberculeuses). Ces dernières sont moins répandues et inquiètent bien moins les autorités sanitaires que la tuberculose, du fait principalement de leur caractère opportuniste. Néanmoins, ces mycobactéries atypiques s'avèrent problématiques chez certains patients, notamment les patients atteints de mucoviscidose.

La mucoviscidose fut décrite pour la première fois en 1936 par le pédiatre suisse Guido Fanconi sous le nom de « fibrose kystique du pancréas et bronchectasie ». Deux ans plus tard, la pédiatre américaine Dorothy Hansine Andersen identifie la maladie comme une entité pathologique à part entière. Le terme de *mucoviscidosis* n'apparaît qu'en 1943 lorsque le docteur Sydney Farber l'utilise pour la première fois en référence aux termes « mucus » et « visqueux » (2). La viscosité de ce mucus est à l'origine de diverses atteintes organiques dont la plus connue est l'atteinte pulmonaire. Cette dernière entraîne la survenue d'infections pulmonaires causées par des agents viraux, fongiques ou bactériens. Parmi les bactéries, les mycobactéries non tuberculeuses ont émergé vers les années 1990 et leur fréquence n'a cessé d'augmenter. Du fait de leur importance grandissante chez les patients mucoviscidosiques, de nombreuses études ont vu le jour dans le but de mieux appréhender ces mycobactéries dans un contexte de mucoviscidose.

L'objectif ici est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les mycobactéries atypiques les plus fréquentes dans la mucoviscidose. Il s'agit plus particulièrement d'explicitier le diagnostic des infections pulmonaires causées par ces mycobactéries, ainsi que la prise en charge des patients porteurs de ces dernières.

Nous commencerons par des rappels sur la mucoviscidose en matière d'épidémiologie, d'étiologie, de clinique, de prise en charge, de diagnostic et de suivi. La deuxième partie traitera de la virulence et de l'épidémiologie des mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose, de leur symptomatologie, des moyens de diagnostiquer une infection pulmonaire et de leur sensibilité aux antibiotiques. Enfin, la troisième partie s'attèlera à la prise en charge

(traitement, prévention) des patients mucoviscidosiques porteurs de mycobactéries non tuberculeuses.

PREMIERE PARTIE :
LA MUCOVISCIDOSE

I Épidémiologie

En France, les données épidémiologiques de la population des patients atteints de mucoviscidose (patients MV) sont regroupées dans le Registre français de la mucoviscidose (RFM), géré/rédigé par l'association Vaincre la Mucoviscidose et l'Institut national d'études démographiques (3). Les données sont collectées dans les Centres de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose (CRCM), créés en 2001 et assurant la prise en charge pluridisciplinaire de la maladie (4).

La mucoviscidose (MV) est la maladie génétique rare la plus fréquente dans la population caucasienne (5,6).

A l'échelle mondiale, la prévalence et l'incidence de la MV sont variables selon la localisation géographique. La maladie est bien moins fréquente dans les populations asiatiques (1/30000) et africaines (1/15000) qu'en Amérique du Nord (1/2500) ou en Europe, continent pour lequel la prévalence est estimée entre 8 et 12 cas pour 100 000 habitants (7,8).

Au sein d'un même pays, la fréquence de la maladie varie également selon les régions. Ainsi, en France, des différences de prévalence sont observées en fonction des départements (**Figure 1**). L'incidence s'élève à 1/2500 dans le nord-ouest de la France alors qu'elle est de 1/10000 dans le sud-est (7,8).

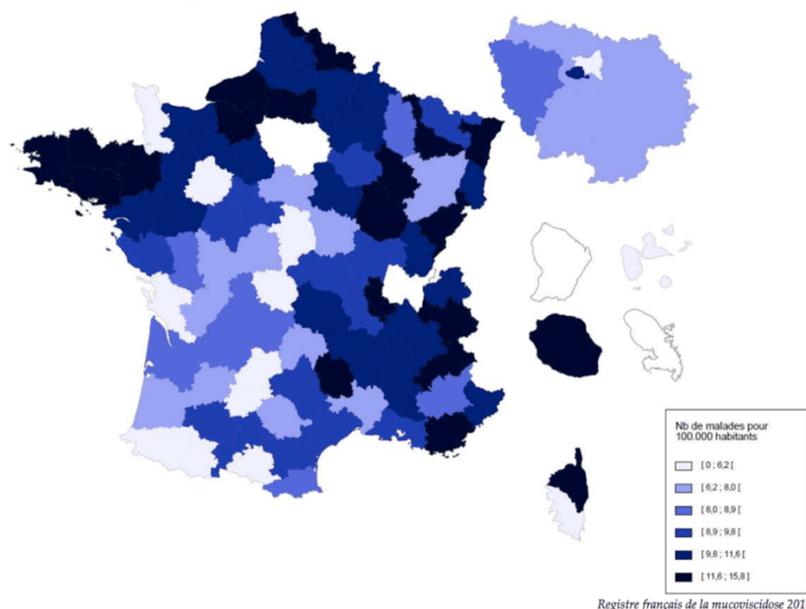


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants). (3)

Toujours en France, en 2016, 6757 patients mucoviscidosiques ont été recensés, dont une majorité d'adultes (55 %). L'âge moyen a été de 21,9 ans (3).

Le nombre de patients identifiés dans le RFM n'a cessé d'augmenter depuis 1992. Sur la période 1992-2005, cette hausse est attribuée à une augmentation réelle du nombre de patients et au meilleur taux de recensement du RFM. Depuis 2006, cette hausse semble due à la seule augmentation réelle du nombre de patients. Cette hausse est en lien avec une augmentation de la population de patients adultes (9) (**Figure 2**).

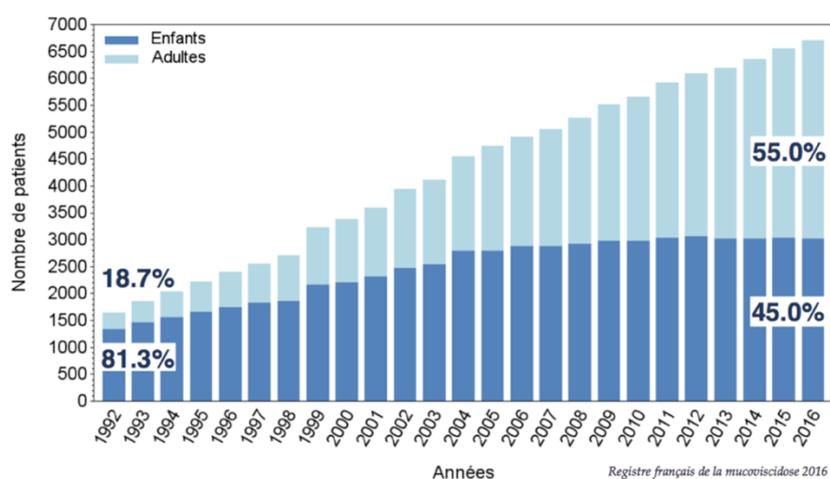


Figure 2 : Évolution du nombre de patients depuis 1992. (3)

L'augmentation de la part d'adultes au sein des patients MV s'expliquent par trois éléments (9):

- la quasi disparition de la mortalité pédiatrique (moins de 5 décès par an) et d'une manière générale la baisse de la mortalité dans la population MV (10) (taux brut de mortalité : 12,4 pour 1000 en 2006 contre 7,7 pour 1000 en 2016 (3))
- l'augmentation de l'espérance de vie, elle-même permise par le diagnostic précoce de la maladie et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (11). Depuis 2013, l'espérance de vie à la naissance dépasse 50 ans alors qu'elle était de 29 ans en 1992 (12).
- le développement de la transplantation pulmonaire, accompagné d'une amélioration du pronostic des patients transplantés.

Les prévisions épidémiologiques permettent d'anticiper la prise en charge de 2000 patients MV adultes supplémentaires en France entre 2010 et 2025 (9). D'un point de vue européen, cette augmentation serait d'environ 50 % de la population des patients (9).

micro-délétions dans 24 % des cas, engendrant un décalage du cadre de lecture du code génétique, puis les mutations non-sens (16 %) et enfin les mutations sur le site d'épissage (16 %) (15).

Les mutations du gène *CFTR* sont divisées en six classes selon les conséquences qu'elles entraînent sur la synthèse et la fonctionnalité de la protéine CFTR. Les anomalies de la protéine peuvent être fonctionnelles ou quantitatives (16) (**Figure 4**).

La nature et la fréquence des mutations varient en fonction de l'origine géographique et ethnique des patients (17). La mutation la plus fréquente en France correspond à la délétion d'un résidu phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR, nommée mutation F508del ou Δ F508 (83,5 %). Elle est suivie des mutations G542X (5,5 %) et N1303K (4,2 %). Parmi les 2000 mutations connues, une trentaine a une fréquence comprise entre 0,1 et 5 % (3,13).

Il existe des corrélations entre les génotypes et les phénotypes, c'est-à-dire entre les mutations et le tableau clinique. Ainsi, les mutations de classe I, II, III et VI sont considérées comme des « mutations sévères », ayant un effet délétère « sévère », tandis que les mutations de classe IV et V sont rangées dans les « mutations peu sévères », ayant un effet « modéré » (13,17).

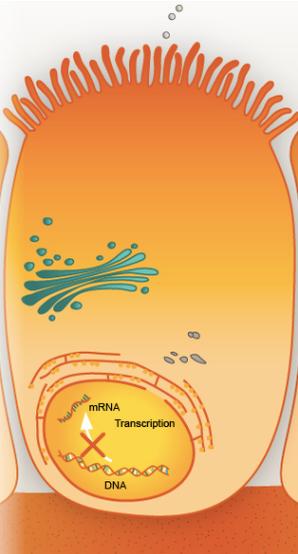
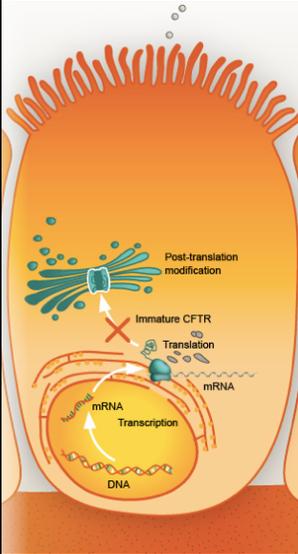
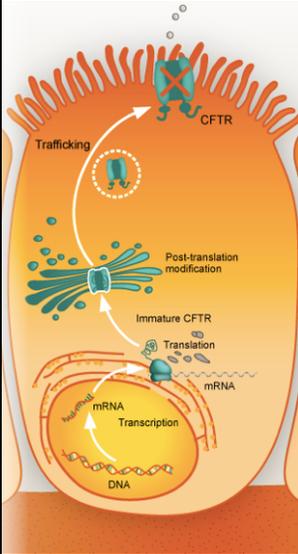
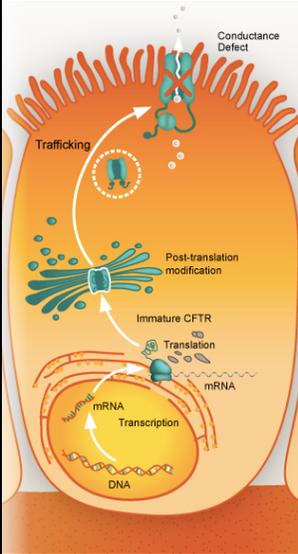
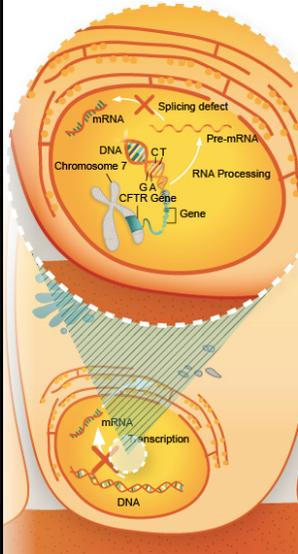
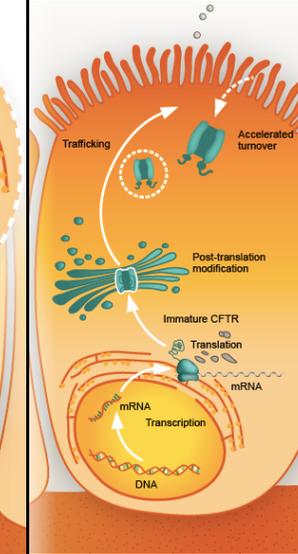
Classe	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Exemples	G542X, W1282X, ...	F508del, N1303K, ...	G551D, ...	R117H, R334W, ...	3849+10kbC>T, ...	1811+1,6kbA>G, ...
Étape atteinte	Synthèse de CFTR	Maturation de CFTR	Régulation/ouverture de CFTR	Conductance de CFTR	Synthèse de CFTR	Recyclage/destruction de CFTR
Physiopathologie	 <p>Codon stop prématuré sur l'ARNm → arrêt de la synthèse de CFTR</p>	 <p>Mauvais repliement de CFTR → rétention dans le réticulum endoplasmique → dégradation</p>	 <p>Insensibilité des canaux chlorure à l'activation par la PKA → absence de courant chlorure.</p>	 <p>Changement de la structure du canal chlorure → fonctionnalité de CFTR réduite</p>	 <p>Défaut d'épissage au niveau de la transcription de l'ARNm → majorité d'ARNm mutant non fonctionnel et faible quantité d'ARNm normal</p>	 <p>Partie C-terminale de CFTR tronquée → altération de sa stabilité à la membrane apicale</p>

Figure 4 : Classes de mutations du gène *CFTR*, exemples et physiopathologie, d'après Bui *et al.* (14). Illustrations : CFTR.INFO. Classification of CFTR mutations.

<http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-six-classes-of-cftr-defects/> (consulté le 19 janvier 2018) (16)

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, ARNm : acide ribonucléique messenger, PKA : protéine kinase A

II.3 Transmission de la mucoviscidose

La MV est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive. Les individus porteurs d'un gène *CFTR* muté et d'un gène *CFTR* normal sont hétérozygotes et sont dit « porteurs sains ». Ceux qui possèdent deux gènes *CFTR* mutés sont homozygotes et sont atteints de MV (13,18).

Des parents porteurs sains ont un risque sur 4 de transmettre la MV à leur enfant. Du fait de l'hérédité de la maladie, un conseil génétique est proposé aux individus sains apparentés à des patients porteurs de mutations ainsi qu'à leur conjoint. Le conseil génétique consiste alors en la recherche d'une hétérozygotie pour le gène *CFTR*. Il permet ainsi d'identifier les individus hétérozygotes et les couples à risque d'avoir un enfant MV (13).

II.4 Protéine CFTR

II.4.1 Description

La protéine CFTR appartient à la famille des transporteurs ATP-binding cassette (ABC). C'est une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés (15).

La protéine CFTR est constituée de deux domaines transmembranaires comportant chacun six hélices hydrophobes, de deux domaines de liaison des nucléotides (*Nucleotid Binding Domain*, NBD1 et NBD2) et d'un domaine intracellulaire de régulation (domaine R) qui possède plusieurs sites de phosphorylation (8) (**Figure 5**).

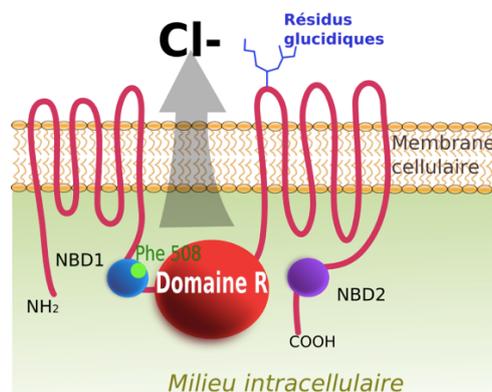


Figure 5 : Structure de la protéine CFTR. (19)

II.4.2 Fonctions

Les fonctions de la protéine CFTR sont multiples.

1) La fonction la plus connue et la plus étudiée est celle de régulateur de canal chlorure (Cl^-) (13). Lorsque l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) stimule la protéine kinase A (PKA), celle-ci phosphoryle le domaine R, ce qui permet d'activer l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) sur les domaines NBD. Des changements de conformation s'effectuent, permettant l'ouverture du canal chlorure. Le canal permet alors le passage actif d'ions Cl^- et le mouvement passif d'ions sodium et d'eau (8). La protéine CFTR interagit également avec d'autres canaux ioniques épithéliaux : elle inhibe les canaux ENaC (*epithelial sodium channel*) qui permettent l'absorption d'ions sodium et d'eau dans les cellules épithéliales (8).

Dans la MV, l'altération de la protéine CFTR tend à diminuer la sécrétion d'ions Cl^- et d'eau et à augmenter l'absorption d'ions sodium. Le déséquilibre des flux hydro-électrolytiques qui se crée entraîne une déshydratation des sécrétions et du mucus. Sans protéine CFTR fonctionnelle, les sécrétions muqueuses sont anormalement visqueuses (8,13).

2) La protéine CFTR est également impliquée dans le transport des ions bicarbonates, donc dans la régulation du pH intracellulaire. Elle contribue ainsi à l'acidification du phagosome (8).

Dans le cadre de la MV, le défaut de la protéine serait à l'origine d'un défaut d'acidification des macrophages alvéolaires, altérerait la phagocytose et faciliterait la prolifération des bactéries au niveau respiratoire (8).

3) Enfin, la protéine pourrait jouer un rôle dans la sécrétion du glutathion. Son altération pourrait faciliter le stress oxydatif dans la MV (8).

II.4.3 Localisations

La protéine CFTR est exprimée sur la membrane apicale des cellules épithéliales glandulaires (13). Elle est présente dans de nombreux tissus, notamment les glandes sudoripares et salivaires, les poumons, l'intestin, le pancréas, la vésicule biliaire, les reins et le tractus génital (15). En cas d'anormalité de la protéine, le fonctionnement de ces organes est altéré à cause des phénomènes obstructifs liés à la viscosité des sécrétions (13).

II.5 Thérapies ciblant le canal chlorure

Les thérapies innovantes actuellement commercialisée consistent à restaurer ou améliorer le fonctionnement de la protéine CFTR. Il existe deux types de traitements : les correcteurs et les potentiateurs (14). Le **Tableau 1** présente de façon détaillée les thérapies ciblant le canal chlorure commercialisées en 2018.

Les potentiateurs améliorent l'ouverture et la conductance du canal chlorure. Le VX770 ou ivacaftor, KALYDECO®, est un potentiateur ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2012 (14) (**Tableau 1**).

Les correcteurs, comme le VX809, lumacaftor, empêcheraient la rétention de la protéine CFTR au niveau du réticulum endoplasmique et sa dégradation, majorant ainsi son expression à la membrane apicale. Leur efficacité en monothérapie n'a pas été démontrée. En revanche, l'association lumacaftor-ivacaftor a montré une amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport au placebo. Cette combinaison semble également diminuer la fréquence des exacerbations respiratoires de façon importante (-30 à -39 %) et des hospitalisations. L'AMM de l'association lumacaftor-ivacaftor, ORKAMBI®, a été obtenue en 2015 (14) (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Médicaments ciblant le canal chlorure commercialisés en 2018.

Médicament	Présentation	Indication	Posologie	Remarques
Ivacaftor KALYDECO	Granulés en sachets	A partir de 2 ans : porteurs d'une des mutations de classe III	< 14 kg :1 sachet à 50 mg 14-25 kg : 1 sachet à 75mg Toutes les 12 heures avec un repas riche en graisse	Surveillance du bilan hépatique et des interactions médicamenteuses
	Comprimés pelliculés	A partir de 6 ans et de 25kg : porteurs d'une des mutations de classe III A partir de 18 ans : porteurs d'une mutation R117H	1 comprimé à 150 mg toutes les 12 heures avec un repas riche en graisse	
Lumacaftor-ivacaftor ORKAMBI	Comprimés pelliculés	A partir de 12 ans : homozygotes pour la mutation F508del	2 comprimés à 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures	Surveillance du bilan hépatique et des interactions médicamenteuses

Concernant les mutations de classe I, le PTC124 ou ataluren, un dérivé des aminosides, est en cours d'étude. Il permettrait la traduction de la protéine au-delà du codon stop prématuré

sur l'ARNm (14). Il n'y a pas suffisamment de preuve de son efficacité clinique chez les patients MV à l'heure actuelle (20,21).

Les thérapies géniques, visant à corriger les anomalies génétiques à l'origine de la MV par transfert du gène *CFTR*, ne sont pas encore suffisamment efficaces pour fournir un bénéfice clinique (14,22).

III Manifestations cliniques et prises en charge de la MV

Comme nous l'avons vu précédemment, une altération de la protéine CFTR entraîne une déshydratation des sécrétions. Le mucus est alors épais et visqueux. En raison du grand nombre d'organes dont le fonctionnement est altéré par la protéine CFTR mutée, les manifestations cliniques de la MV sont multiples (**Figure 6**). Elles varient également avec l'âge (23), la sévérité des mutations génétique et sous l'influence de facteurs environnementaux et de gènes modificateurs (13). Les gènes modificateurs sont des facteurs génétiques pouvant moduler la gravité de la MV ou la réponse aux traitements. Par exemple, le *Transforming growth factor beta 1* (TGFB1) est associé à une altération de la fonction pulmonaire, et le *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) à un risque accru de diabète (17).

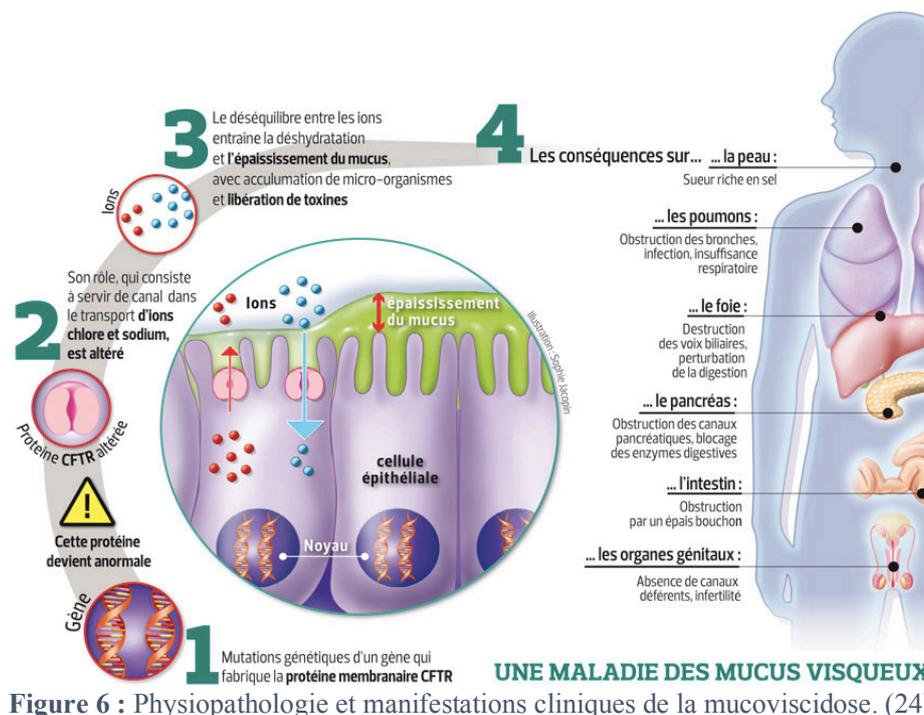


Figure 6 : Physiopathologie et manifestations cliniques de la mucoviscidose. (24)

La forme classique de la MV, diagnostiquée dans l'enfance, associe des manifestations respiratoires précoces, une insuffisance pancréatique externe et un retard de croissance. En revanche, les formes atypiques ou monosymptomatiques, révélées à l'âge adulte, correspondent à une dilatation des bronches sans atteinte digestive, une pancréatite aigüe, une cirrhose biliaire ou une infertilité masculine par absence bilatérale des canaux déférents (13,23).

III.1 Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire de la MV est présente dès le plus jeune âge et est presque constante à l'âge adulte (23,25). C'est la première cause de mortalité chez les patients MV (26,27). Elle conditionne le pronostic (23).

III.1.1 Physiopathologie

Au niveau pulmonaire, les cils, situés au pôle apical des cellules épithéliales bronchiques, ne peuvent plus assurer l'évacuation des particules/micro-organismes inhalés parce qu'ils se retrouvent englués dans le mucus. Les bronches sont obstruées et un cercle vicieux constitué de la triade obstruction-infection-inflammation s'installe. En effet, une mauvaise clairance mucociliaire entraîne une mauvaise clairance microbienne et une stase des sécrétions propice à la prolifération. La prolifération est majorée par l'altération des défenses immunitaires innées. L'infection entraîne une activation de la cascade inflammatoire. Les produits inflammatoires libérés par les polynucléaires neutrophiles stimulent la sécrétion de mucus, aggravant l'obstruction. L'inflammation, nécessaire à la clairance des micro-organismes, est chronique et excessive au cours de la MV (28,29).

III.1.2 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques respiratoires ne sont pas spécifiques. La symptomatologie est celle d'une toux accompagnée d'expectorations mucopurulentes (25). L'hippocratisme digital et une dystrophie thoracique sont habituellement retrouvés à l'examen clinique (30).

III.1.2.1 Infections bronchiques

- **Les infections bronchopulmonaires d'origine bactérienne** sont la principale cause de morbidité et de mortalité des patients MV (31). Elles ont la particularité d'être précoces et chroniques dans la MV (32). Pour certains pathogènes, dont *Pseudomonas aeruginosa*, elles se

distinguent en trois stades, aux conséquences thérapeutiques différentes, à savoir la primo-colonisation/infection, les infections intermittentes et la colonisation/infection chronique (33) :

- la primo-colonisation ou primo-infection correspond à la première découverte d'une bactérie. A priori, aucun anticorps n'est détectable à la sérologie.
- les infections bronchopulmonaires intermittentes correspondent à des éradications transitoires de la bactérie. Leur durée peut varier mais elle reste supérieure à 6 mois. La bactérie est retrouvée dans moins de 50 % des prélèvements de l'année.
- la colonisation ou infection bronchopulmonaire chronique correspond à une impossibilité d'éradiquer le germe. Elle se définit par la présence de celui-ci durant 6 mois au minimum, par l'identification de trois prélèvements positifs pour le germe à au moins 1 mois d'intervalle (ou l'identification du germe dans plus de 50 % des prélèvements de l'année), et/ou la présence d'anticorps à un taux significatif, en particulier pour *P. aeruginosa* (33,34).

Ces critères sont en cours de révision, notamment en ce qui concerne la place de la sérologie, dont les résultats sont souvent difficilement interprétables.

Certaines des bactéries pathogènes sont difficiles à éradiquer car elles sont naturellement multi-résistantes ou le deviennent assez facilement (33).

- **Les infections pulmonaires fongiques** (*Aspergillus fumigatus*, complexe *Scedosporium/Pseudallescheria apiospermum*, *Rasamsonia* sp.) sont fréquentes et en augmentation dans la MV. Leur tableau clinique est variable : il va de l'absence de signe à une symptomatologie bruyante comme pour l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Cette dernière peut être responsable d'exacerbations sévères avec détresse respiratoire ou de crises d'asthme (33).

- **Les infections respiratoires virales** sont aussi fréquentes que chez les sujets non atteints de MV. Elles sont néanmoins responsables de 40 à 60 % des exacerbations chez les patients MV. Le rhinovirus humain est le virus le plus fréquemment incriminé mais le virus respiratoire syncytial (VRS), chez le nourrisson, et la grippe, à tout âge, sont à l'origine d'exacerbations. De plus, les infections virales respiratoires favorisent la colonisation bactérienne des voies respiratoires (33).

III.1.2.2 Exacerbations pulmonaires

L'atteinte pulmonaire évolue par poussées de surinfections bronchiques. Les symptômes sont exacerbés et l'état général est altéré (25).

Le terme d'exacerbation n'est pas clairement défini du fait de l'absence, dans la littérature, d'un consensus et d'une confusion entre exacerbation et aggravation. Les critères diagnostiques d'une exacerbation reposent sur une "définition" clinique et des examens complémentaires :

- altération de l'état respiratoire : majoration de la toux, modification du volume et de la couleur des expectorations, apparition ou majoration d'une dyspnée, tachypnée, baisse de la tolérance à l'effort, hémoptysie ;
- altération de l'état général : asthénie, perte d'appétit, perte de poids ;
- altération de la fonction respiratoire constatée via la mesure de la saturation en oxygène ou du VEMS, ou par imagerie thoracique (33).

Les exacerbations ont une origine multifactorielle. Infections bronchiques, ABPA, complications à type d'hémoptysie ou de pneumothorax, hypertension artérielle pulmonaire, diabète, tabagisme actif ou passif, mauvais état nutritionnel, non-observance des traitements, âge (surtout l'adolescence), sont autant de causes possibles d'exacerbation (33).

III.1.2.3 Évolution

Avec l'âge, les exacerbations deviennent de plus en plus fréquentes et sévères, la fréquence des complications respiratoires augmente et la fonction respiratoire se dégrade, évoluant vers une insuffisance respiratoire sévère et le décès (25).

III.1.3 Prise en charge

III.1.3.1 Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire permet la mobilisation et l'évacuation des sécrétions bronchiques (35). Une fois le diagnostic de MV posé, la kinésithérapie respiratoire est systématique (36). Le rythme des séances est fonction de l'âge et de l'état clinique du patient. Elles peuvent avoir lieu deux fois par semaine chez le nourrisson, mais elles deviennent quotidiennes chez les enfants et les adultes. Les séances sont plus fréquentes en cas

d'exacerbation ; un patient peut avoir jusqu'à trois séances dans la journée (25,36). Une séance dure environ vingt minutes (35). Le kinésithérapeute fait appel à des techniques manuelles et instrumentales selon les besoins du patient (25,36).

En parallèle des séances, il est conseillé de pratiquer une activité physique régulièrement, quel que soit l'âge, car elle va favoriser l'expectoration et renforcer les muscles respiratoires (25,35).

III.1.3.2 Aérosolthérapie et traitements inhalés

L'aérosolthérapie permet l'administration des médicaments au cœur de l'infection et de l'inflammation, c'est pourquoi la voie pulmonaire est privilégiée dans la MV (37). La dose totale de principe actif est réduite et le lieu d'action ciblé, ce qui engendre moins d'effets secondaires. L'effet thérapeutique est plus rapide. L'efficacité est meilleure, à condition que le patient maîtrise la technique d'inhalation (38). Le **Tableau 2** regroupe les traitements inhalés pouvant être prescrits aux patients MV.

Tableau 2 : Arsenal thérapeutique de la voie pulmonaire dans la mucoviscidose.

Traitements inhalés				
Fluidifiants bronchiques	Dornase alpha (ou RhDNase) PULMOZYME	Solution pour inhalation par nébuliseur	1 ampoule de 2500 U par jour	Administrer après un drainage bronchique proximal et 30 min avant la séance de kinésithérapie
	Sérum salé hypertonique 3 à 7 %	-	-	-
Broncho-dilatateurs	Bêta-2-mimétiques de préférence	-	-	Si exacerbation ou pour amélioration du drainage bronchique
Corticoïdes	-	-	-	Si asthme associé
Antibiotiques	Tobramycine TOBI	Solution pour inhalation par nébuliseur	1 ampoule 2 fois par jour	Cycles de 28 jours*
	Tobramycine TOBI PODHALER	Poudre pour inhalation en gélule	2 gélules 2 fois par jour	Cycles de 28 jours*
	Colistine COLIMYCINE	Poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	Enfant < 2 ans : 0,5-1 MUI 2 fois par jour Enfant > 2 ans et adulte : 1-2 MUI 2 à 3 fois par jour	-
	Aztréonam CAYSTON	Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur	75 mg 3 fois par jour	Cycles de 28 jours* Utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise

*Cycles de 28 jours : 28 jours de traitement suivis de 28 jours de pause.

III.1.3.3 Traitements antimicrobiens hors aérosols

Outre les antibiotiques (ATB) par voie inhalée, de nombreux traitements par voie orale ou intraveineuse (IV) sont utilisés dans le traitement des infections pulmonaires.

Les ATB employés sont, par exemple, les bêta-lactamines avec ou sans inhibiteur enzymatique bactérien (amoxicilline \pm acide clavulanique, ceftazidime \pm avibactam), les aminosides (amikacine, tobramycine), l'association sulfaméthoxazole/triméthoprimine. Le choix de la molécule dépend de la bactérie à éradiquer et est adapté à l'antibiogramme. De fortes posologies sont souvent nécessaires du fait des modifications pharmacocinétiques propres à la MV. L'antibiothérapie est souvent prescrite pour une durée de quinze jours (25,33).

Les antifongiques sont moins nombreux. Le choix se fait essentiellement entre les dérivés azolés (itraconazole, posaconazole, voriconazole) et les echinocandines (caspofungine, micafungine). Ce choix dépend du champignon à traiter, des résultats du fongigramme, de la sévérité du tableau clinique, des contre-indications et des formes galéniques disponibles pour les enfants (33).

La prise en charge des infections virales repose sur une antibiothérapie ciblant les germes dont le patient est habituellement porteur, du fait du risque de surinfection bactérienne. Au traitement antibiotique s'ajoute les traitements symptomatiques de l'exacerbation. Les antiviraux (zanamivir, oseltamivir), quant à eux, sont réservés au virus de la grippe. Ils doivent être administrés précocement en cas de grippe (33).

III.1.3.4 Traitements associés non systématiques

L'azithromycine au long cours et à faible dose permet une amélioration de la fonction pulmonaire des patients MV, en particulier chez ceux dont les poumons sont colonisés par *P. aeruginosa*. Son mode d'action repose sur une composante anti-infectieuse mais surtout sur une activité anti-inflammatoire. Le traitement est envisagé dès l'âge de 6 ans quel que soit le statut bactériologique. Il est administré par voie orale à raison de trois fois par semaine (enfants de moins de 40 kg, 250 mg par prise ; patients de plus de 40 kg, 500 mg par prise). Cet emploi de l'azithromycine se fait hors AMM en France (33,39). L'impact de ce macrolide sera plus longuement débattu par la suite car son usage au long cours n'est pas sans conséquence, notamment en matière d'antibiorésistance.

Les corticoïdes par voie orale sont prescrits en cas d'ABPA ou si aucune amélioration n'est observée après 14 jours d'ATB prescrits pour une exacerbation (40).

L'oxygénothérapie de longue durée est débutée lorsque le patient est au stade d'insuffisance respiratoire chronique grave (25).

III.1.3.5 Prophylaxie : vaccination et utilisation d'anticorps monoclonaux

La vaccination est efficace pour la prévention des infections et doit être utilisée par les patients MV. Le principe est de vacciner les patients contre toute infection susceptible d'aggraver la maladie et d'engendrer des exacerbations. Les recommandations vaccinales des patients MV suivent le calendrier vaccinal de la population générale, actualisé par le Haut Conseil de santé publique mais comportent également des recommandations particulières. Ces dernières portent sur la prévention des infections respiratoires (grippe, pneumocoque), des complications pulmonaires (varicelle) et des hépatites virales (hépatite A) (**Annexe 1**). Les vaccins vivants ne sont pas contre-indiqués chez les patients MV. Néanmoins, ils doivent être administrés avant une transplantation pulmonaire (41,42).

Le palivizumab, SYNAGIS®, est un anticorps monoclonal murin humanisé indiqué en prophylaxie des infections à VRS chez le nourrisson. Son usage n'est pas recommandé de manière systématique, mais il peut être envisagé chez les enfants de moins de 6 mois en début d'épidémie (33,41). Son intérêt chez les nourrissons mucoviscidosiques est controversé. Il ne permet pas de retarder une infection à *P. aeruginosa* ou à *Staphylococcus aureus*, et n'a pas d'impact sur la réduction des soins de santé, ou la croissance des enfants au cours des trois premières années de vies (43).

III.1.3.6 Transplantation

La transplantation pulmonaire intervient en dernier recours de la prise en charge respiratoire (25). Elle est proposée aux patients ayant une insuffisance respiratoire chronique grave et irréversible. Elle permet une augmentation de la durée de vie et une amélioration de la qualité de vie. Cependant, elle est source d'une importante morbidité (35).

Depuis 2010, la transplantation pulmonaire s'est stabilisée autour de 80 à 100 interventions par an. La plupart des patients bénéficient d'une greffe bi-poumon (88,1 % en 2016). Les greffes combinées cœur-poumon, poumon-foie, cœur-poumon-foie voire poumon-îlots de Langerhans sont également possibles mais beaucoup moins fréquentes (3).

III.2 Autres atteintes

Les principales autres atteintes rencontrées dans la MV sont détaillées dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4**.

Tableau 3 : Atteintes digestives rencontrées dans la mucoviscidose.

	Atteintes digestives			
	Œsophage	Foie	Pancréas	Intestins
Physiopathologie Épidémiologie	Reflux gastro-œsophagien : relaxation inappropriée du cardia, retard vidange gastrique → très fréquent	Sécrétions des canaux hépatiques altérées → 30-40 % des enfants Cirrhose multilobulaire : 3ème cause de mortalité des patients MV	<u>Insuffisance pancréatique externe</u> : forme sévère MV : destruction des acini → 80 % des nourrissons MV <u>Crises de pancréatite aiguë</u> : forme modérée MV : production acinaire + obstruction ductale <u>Diabète</u> : fibrose pancréas et îlots de Langerhans → un tiers des plus de 20 ans et la moitié des plus de 30 ans	Composition du mucus altérée, pH duodéal abaissé, prolifération bactérienne intraluminaire SOID : antécédent d'iléus méconial fréquent
Manifestations	Pyrosis, régurgitations acides, toux	Hépatomégalie de stéatose Cirrhose biliaire focale Cholestase chronique Cholangite sclérosante Lithiases vésiculaires Cirrhose multilobulaire	<u>Insuffisance pancréatique externe</u> : stéatorrhée, syndrome de maldigestion des graisses et des protéines → dénutrition et carences <u>Diabète</u> : complications dégénératives microvasculaires	<u>Indolores</u> : invagination intestinale aiguë, mucocèle appendiculaire <u>Douleurs abdominales</u> : constipation, SOID <u>Douleurs abdominales, diarrhées et fièvre</u> : syndrome de pullulation bactérienne, colite à <i>Clostridium difficile</i>
Prise en charge	IPP Chirurgie anti-reflux	Acide ursodésoxycholique Supplémentation en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K)	Alimentation hypercalorique, hyperprotidique et normolipidique Extraits pancréatiques Supplémentation en vitamines liposolubles et oligoéléments (fer, zinc) Insulinothérapie (injection d'analogues lents et rapides ou pompe à insuline portable)	Appendicectomie Hydratation Optimisation de la supplémentation en extraits pancréatiques Laxatif osmotique à base de PEG au long cours Lavements rétrogrades à la Gastrographine® diluée Métronidazole

IPP : inhibiteurs de la pompe à proton ; MV : mucoviscidose ; SOID : syndrome d'occlusion intestinale distale ; PEG : polyéthylène-glycol

Tableau 4 : Autres atteintes rencontrées dans la mucoviscidose.

	Atteinte génitale	Atteinte ORL	Atteinte ostéo-articulaire
Physiopathologie Épidémiologie	<u>Hommes</u> : azoospermie obstructive par ABCD → 95 % des hommes MV <u>Femmes</u> : épaissement de la glaire cervicale	Quasiment constante (pansinusite surtout) Polypose nasosinusienne → un quart des patients	Adultes uniquement
Manifestations	Puberté retardée <u>Hommes</u> : infertilité <u>Femmes</u> : hypofertilité	Peu symptomatique	Arthralgies Ostéoporose
Prise en charge	FIV-ICSI pour les hommes	-	-

ABCD : atrésie bilatérale des canaux déférents ; MV : mucoviscidose ; FIV-ICSI : fécondation *in vitro* par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

IV Diagnostic de la mucoviscidose

IV.1 Diagnostic sur signes cliniques

Certains signes cliniques permettent d'orienter le diagnostic en faveur d'une MV, dont :

- une occlusion intestinale à la naissance, connue sous le nom d'iléus méconial ;
- des symptômes respiratoires tels qu'une toux chronique et épuisante, une expectoration difficile ;
- une sueur particulièrement salée (3,44).

Les autres symptômes sont cités en **Annexe 2**. Les signes cliniques ne permettent pas à eux seuls de poser le diagnostic. Une recherche de mutations du gène *CFTR* et un test de la sueur sont nécessaires.

IV.2 Diagnostic sur dépistage

Depuis 2002, le dépistage néonatal (DNN) de la MV est systématique (45). La France a été le premier pays au monde à généraliser cette pratique (45). Le DNN est la circonstance de diagnostic la plus fréquente : 75,7 % des nouveaux patients MV ont été diagnostiqués via le DNN en 2016 d'après le RFM (3).

Le dépistage se fait en deux étapes, à savoir le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) et la recherche des mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* en cas de TIR élevée (4) (**Figure 7**).

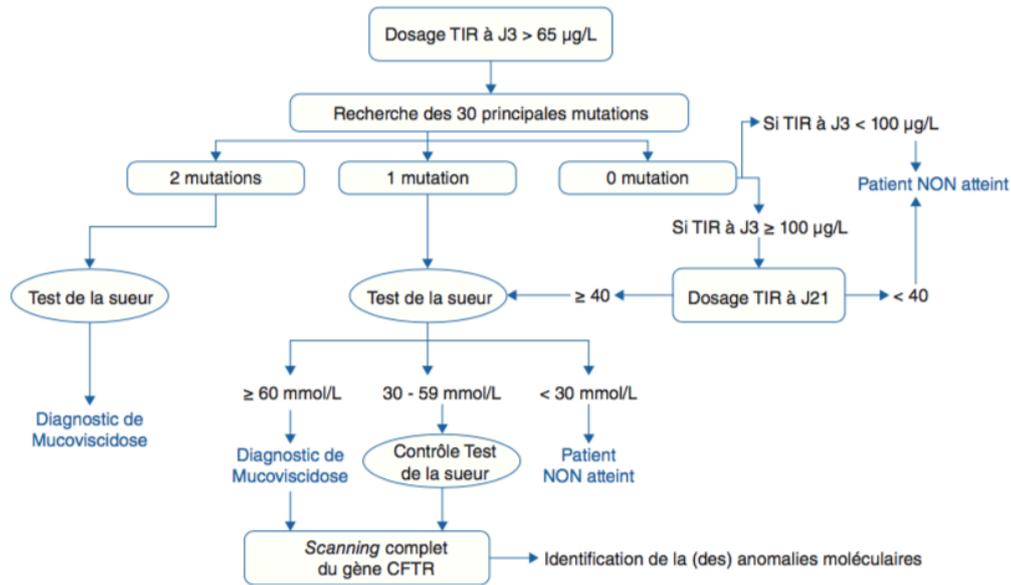


Figure 7 : Stratégie du dépistage néonatal de la mucoviscidose. (46)

IV.2.1 Dosage de la trypsine immuno-réactive

Le prélèvement de sang, en vue du dosage de la TIR, s'effectue à trois jours de vie (J3) (4), en même temps que celui permettant le dépistage d'autres maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales et drépanocytose) (47). Quelques gouttes de sang sont ainsi prélevées au niveau du talon du nouveau-né et déposées sur le carton Guthrie (ou papier buvard). Celui-ci est adressé à l'Association Régionale de dépistage, dépendant de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), qui le transmet au laboratoire d'analyse (48,49).

Deux techniques existent pour la mesure de la TIR : la technique radio-immunologique (RIA-gnost® Trypsin Neonatal kit, CIS bio International, France) et la technique immuno-fluorimétrique (Auto Delfia™ Neonatal IRT, Wallac Oy Finland) (4).

Si la valeur de la TIR est supérieure à 65 µg/L, le prélèvement de sang séché est envoyé au laboratoire de biologie moléculaire accrédité pour génotypage (48) (Figure 7).

IV.2.2 Génotypage de confirmation

Le génotypage de confirmation consiste en la recherche des 30 mutations du gène *CFTR* les plus fréquentes, à l'aide du Kit Elucigen ARMS CF30 (50). Depuis février 2014, la mutation R117H a été retirée du kit de dépistage, portant à 29 le nombre de mutations recherchées (46).

Pour réaliser l'étude génétique, le consentement des parents à l'étude de l'ADN et du génotype CFTR est recueilli au dos du carton Guthrie, à la maternité, comme l'impose la législation française (48).

En cas d'identification d'une ou deux mutations, le nouveau-né et sa famille sont envoyés au CRCM, où un test de la sueur sera effectué (48). En absence de mutations, il existe deux possibilités selon le résultat de la TIR à J3. Si le taux de la TIR est inférieur à 100 µg/L, le nouveau-né est considéré non-malade. En revanche, s'il est égal ou supérieur à 100 µg/L, le dosage est renouvelé vers 21 jours de vie. Si la valeur de la TIR est égale ou supérieure à 40 µg/L, le nouveau-né est orienté vers un test de la sueur. Sinon, il est considéré non-malade (47) (**Figure 7**).

IV.2.3 Test de la sueur

Le test de la sueur est l'examen de référence dans la MV, il est donc indispensable pour confirmer la maladie (13,50). C'est un outil diagnostique, il n'appartient donc pas à la procédure de dépistage à proprement parler mais intervient à la suite du DNN (4). Il est effectué par un personnel expérimenté, sous la responsabilité d'un biologiste, dans le respect du guide de bonne exécution des analyses (50).

IV.2.3.1 Principes techniques

Le test de la sueur se déroule en trois temps : la stimulation de la sécrétion de la sueur, le recueil de la sueur et le dosage des chlorures sudoraux (50).

- **La stimulation de la sécrétion de la sueur** se fait à la pilocarpine. Elle est administrée sous une faible épaisseur de peau par iontophorèse (50).
- La méthode la plus utilisée pour **le recueil de la sueur** est celle utilisant un microcapillaire non mouillant (Macroduct®) au contact de la peau. Le recueil se fait par capillarité au fur et à mesure que la sueur est produite, à l'aide du tuyau de téflon relié à un collecteur, lui-même fixé au bras par des bracelets en caoutchouc (50).
- Concernant **le dosage des Cl⁻ sudoraux**, le dosage direct et spécifique des ions Cl⁻ (après recueil de la sueur par capillarité) est le gold standard. La coulométrie semble être la méthode de dosage de choix (50).

IV.2.3.2 Interprétation des résultats

Une concentration en Cl^- sudoral égale ou supérieure à 60 mmol/L permet de poser le diagnostic de MV. Une concentration en Cl^- sudoral en-dessous de 30 mmol/L chez un nourrisson de moins de six mois signifie que ce dernier n'est pas atteint de MV. Si le Cl^- sudoral est compris entre 30 et 59 mmol/L, un contrôle du test de la sueur sera effectué entre 2 et 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois (50) (**Figure 7**).

Si une deux mutations du gène *CFTR* ont été identifiées, un résultat positif (≥ 60 mmol/L) du test de la sueur permet de confirmer une MV. Si une seule mutation du gène *CFTR* a été identifiée et si le résultat du test de la sueur était positif ou intermédiaire (entre 30 et 59 mmol/L), une analyse complète du gène *CFTR* sur un nouveau prélèvement d'ADN doit être réalisée (**Figure 7**). La MV est confirmée si deux mutations pathogènes sont mises en évidence ou si le test de la sueur s'avère positif (50).

IV.3 Diagnostic prénatal de la mucoviscidose

Le diagnostic prénatal (DPN) de la MV est proposé aux couples hétérozygotes pour la mutation du gène *CFTR*. Ce diagnostic passe par l'analyse directe (recherche des mutations portées par les parents) et/ou indirecte (étude de la transmission familiale de marqueurs ADN du gène *CFTR* muté) de l'ADN fœtal. Le prélèvement consiste en une biopsie des villosités chorales (ou choriocentèse), par voie transabdominale, à 12 semaines d'aménorrhée (SA) (13,51). Si les mutations sont inconnues ou si l'analyse indirecte familiale n'a pas été informative, l'analyse génétique n'est pas possible. Une amniocentèse peut alors être réalisée à 16 SA en vue d'un dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Un taux normal de ces isoenzymes permet d'éliminer une MV tandis qu'un taux bas peut être le signe d'une MV ou d'une autre pathologie, telle que la trisomie 21 ou une infection virale. Un caryotype est alors effectué (51).

Le DPN est également proposé en cas d'anomalies échographiques au niveau de l'intestin du fœtus. Une recherche de MV est alors entreprise. A 16 SA, un dosage d'enzymes dans le liquide amniotique est associé à une recherche de mutations ; entre 18 et 20 SA, seule la recherche de mutations est effectuée (51).

Le DPN non invasif (DPN-NI) est une alternative au DPN supprimant le risque de fausse-couche iatrogène causé par la choriocentèse et l'amniocentèse. Le diagnostic est basé

sur l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel. En 2012, la méthode ISET (*isolation by size of epithelial tumor/trophoblastic cells*) a été validée cliniquement. Elle offre une sensibilité et une spécificité de 100 % et est réalisable dès 5 SA (52). Cette méthode consiste en une filtration du sang maternel prélevé, qui permet d'isoler les cellules fœtales trophoblastiques circulantes (CFTC) dans le sang maternel, suivie d'une microdissection des CFTC et d'une analyse de leur génome (51).

IV.4 Diagnostic génétique pré-implantatoire

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une alternative au DPN et au DPN-NI. Elle évite aux couples la décision de recourir ou non à l'interruption médicale de grossesse si le fœtus est atteint de MV. Il combine la fécondation *in vitro* et l'analyse génétique sur cellule unique. Il est assujéti aux règles de la procréation médicalement assistée. Le DPI est essentiellement proposé aux couples infertiles et à risque de transmettre la MV à leur enfant (53). En France, seuls les couples dont les deux partenaires sont porteurs d'une mutation associée à la MV peuvent bénéficier du DPI (54). Ce diagnostic consiste en une biopsie sur des embryons de trois jours puis une recherche des mutations du gène *CFTR* par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sur l'unique cellule prélevée (53,54).

V Suivi des patients

Le suivi des patients MV sert plusieurs objectifs (33) :

- prévenir et détecter précocement une aggravation ou une complication ;
- s'assurer de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance des traitements ;
- poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille.

V.1 Modalités

Depuis 2002, comme la prise en charge thérapeutique (traitements essentiellement symptomatiques et éducation thérapeutique), le suivi des patients MV est coordonné par un CRCM, en milieu hospitalier. Les CRCM fonctionnent en réseaux avec d'autres services hospitaliers et l'équipe médicale de ville (23,33). Leur création a contribué à augmenter la qualité et l'espérance de vie des patients (33).

Le suivi des patients MV est pluridisciplinaire. Il fait intervenir l'équipe spécialisée du CRCM, des médecins spécialistes d'organes, des infirmières, des professionnels libéraux (médecin généraliste et kinésithérapeute), des prestataires, des assistantes sociales, des psychologues, des diététiciennes, etc. (33). Le rythme des visites au CRCM est détaillé dans la **Figure 8**.

Jusqu'à l'âge de 6 mois	•Tous les mois
De 6 mois à 1 an	•Tous les 2 mois
Après 1 an	•Tous les 2 ou 3 mois •Au moins 4 visites par an dont 1 avec un bilan détaillé

Figure 8 : Rythme des visites pour le suivi des patients au CRCM.

Le suivi peut se faire en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation programmée de courte durée. Lors de chaque visite interviennent au moins le médecin en charge du patient, l'infirmier(ère) et le kinésithérapeute. Chaque visite comporte une évaluation respiratoire, infectieuse, inflammatoire, digestive et nutritionnelle, oto-rhino-laryngologique, ostéo-articulaire et phosphocalcique, métabolique, rénale, cardio-vasculaire, et un suivi de la croissance et de la puberté. Les détails du suivi du patient MV sont disponibles dans l'**Annexe 3**. Le suivi couvre ainsi l'ensemble des atteintes possibles au cours de la MV et est approfondi au moment du bilan annuel (33).

V.2 Suivi microbiologique

Comme évoqué précédemment, les infections bronchiques font partie de la triade de la MV et sont source de morbi-mortalité. Sachant que les patients sont sujets aux infections et colonisations précoces et chroniques, le suivi microbiologique s'avère indispensable à leur prise en charge. Le dépistage des germes respiratoires est réalisé sur les sécrétions des voies aériennes, par un Examen Cyto-Bactériologique des Crachats (ECBC) (20). L'analyse de la flore bronchique permet de caractériser les germes en cause dans les infections pulmonaires et d'évaluer leur sensibilité aux ATB (40). Elle est réalisée à chaque visite au CRCM, soit au moins quatre fois par an. Elle comprend une étude bactériologique et mycologique systématique du prélèvement, parfois une étude virologique et, selon le statut clinique, un dosage des immunoglobulines (Ig) E totales ou aspergillaire, une sérologie aspergillaire, un dosage des

antifongiques ou antibiotiques et, si nécessaire, une hémoculture et une coproculture (**Annexe 3**) (33).

V.2.1 Prélèvements

Le **lavage broncho-alvéolaire** (LBA) est le prélèvement bactériologique de référence. Le LBA est une technique invasive et source de morbidité (40). Il est donc réalisé uniquement chez les enfants sur indication justifiée et n'est habituellement pas indiqué chez l'adulte (33).

Pour les patients capables d'expectorer (grands enfants et adultes), le recueil se fait par **expectoration spontanée**. Celui-ci est optimisé si le prélèvement est réalisé après une séance de kinésithérapie respiratoire, éventuellement associée à la prise d'un bronchodilatateur et/ou de dornase alpha (33,40).

L'**expectoration induite** peut également être réalisée. Elle est une alternative à l'expectoration spontanée et présente une morbidité moindre par rapport au LBA. Elle est obtenue après inhalation d'un bêta-2-mimétique et nébulisation de sérum salé hypertonique à concentration croissante (40).

Chez le nourrisson, le jeune enfant et le patient non expectorant, le recueil se fait par **écouvillonnage pharyngé**. Le prélèvement est systématiquement réalisé après une séance de kinésithérapie (33).

V.2.2 Micro-organismes rencontrés

D'après les données de l'année 2016 du RFM, les microorganismes les plus fréquemment rencontrés chez les patients MV sont *Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* et *Aspergillus* (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Répartition des germes respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. (3)

	Classes d'âge (années)									Total	%*
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	696	856	904	894	773	796	598	435	755	6707	.
Patients ayant eu au moins un examen	671	838	886	862	665	636	443	304	539	5844	87.1 %
Flore normale	425	471	415	289	90	59	59	39	97	1944	29.0 %
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	19	29	57	80	61	71	38	23	42	420	6.3 %
<i>Aspergillus</i>	38	115	243	329	255	219	151	103	175	1628	24.3 %
<i>Burkholderia cepacia</i> , dont :	2	3	12	21	30	14	14	11	9	116	1.7 %
- <i>B. cepacia</i> chronique	.	2	5	11	17	12	9	6	4	66	1.0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	198	282	171	163	107	69	55	41	53	1139	17.0 %
Mycobactérie atypique	.	8	12	31	23	23	12	5	15	129	1.9 %
Pneumocoque	64	43	29	7	5	6	4	3	8	169	2.5 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dont :	107	163	273	367	379	449	288	208	318	2552	38.0 %
- <i>P. aeruginosa</i> chronique	3	18	75	179	248	307	215	154	228	1427	21.3 %
- <i>P. aeruginosa</i> multi-résistant	2	6	21	54	61	97	72	55	67	435	6.5 %
Staphylocoque, dont :	432	587	712	699	514	450	273	169	248	4084	60.9 %
- <i>Staph. meti S</i>	415	550	676	655	472	401	237	144	214	3764	56.1 %
- <i>Staph. meti R</i>	17	33	60	88	66	78	49	32	43	466	6.9 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	65	73	110	148	101	86	46	32	45	706	10.5 %
Streptocoque (hors <i>pneumoniae</i>)	26	39	17	14	12	4	4	7	11	134	2.0 %

* Pourcentage par rapport à l'effectif total

Registre français de la mucoviscidose 2016

A côté de ces germes connus pour coloniser les poumons des patients MV, de nouveaux micro-organismes dit « émergents » sont identifiés. Il s'agit de divers champignons et de bactéries comme *Achromobacter xylosoxidans* ou le complexe *Burkholderia cepacia* (55,56). Les mycobactéries atypiques, moins fréquemment rencontrées (**Tableau 5**), sont également des bactéries émergentes au niveau pulmonaire chez les patients MV (55,56).

DEUXIEME PARTIE :
LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES DANS LA
MUCOVISCIDOSE

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des *Mycobacteriaceae* et à l'ordre des Actinomycetales. Ce sont des organismes aérobies ubiquitaires de l'environnement (57). Les mycobactéries ont une paroi cellulaire épaisse (57) et se caractérisent par la richesse de leur membrane externe en longues chaînes (C60-C90) d'acides gras, connues sont le nom d'acide mycolique, et en (glyco)lipides spécifiques. Cette membrane est entourée par une capsule attachée à la surface cellulaire et constituée de (lipo)glycanes comme l'alpha-glucane et le lipoarabinomannan (58) (**Figure 9**). Les hautes concentrations d'acide mycolique sont à l'origine de leur statut acido-alcoolo-résistant (57). Ces structures lipidiques contribuent à leur hydrophobicité, leur imperméabilité et leur croissance lente (59).

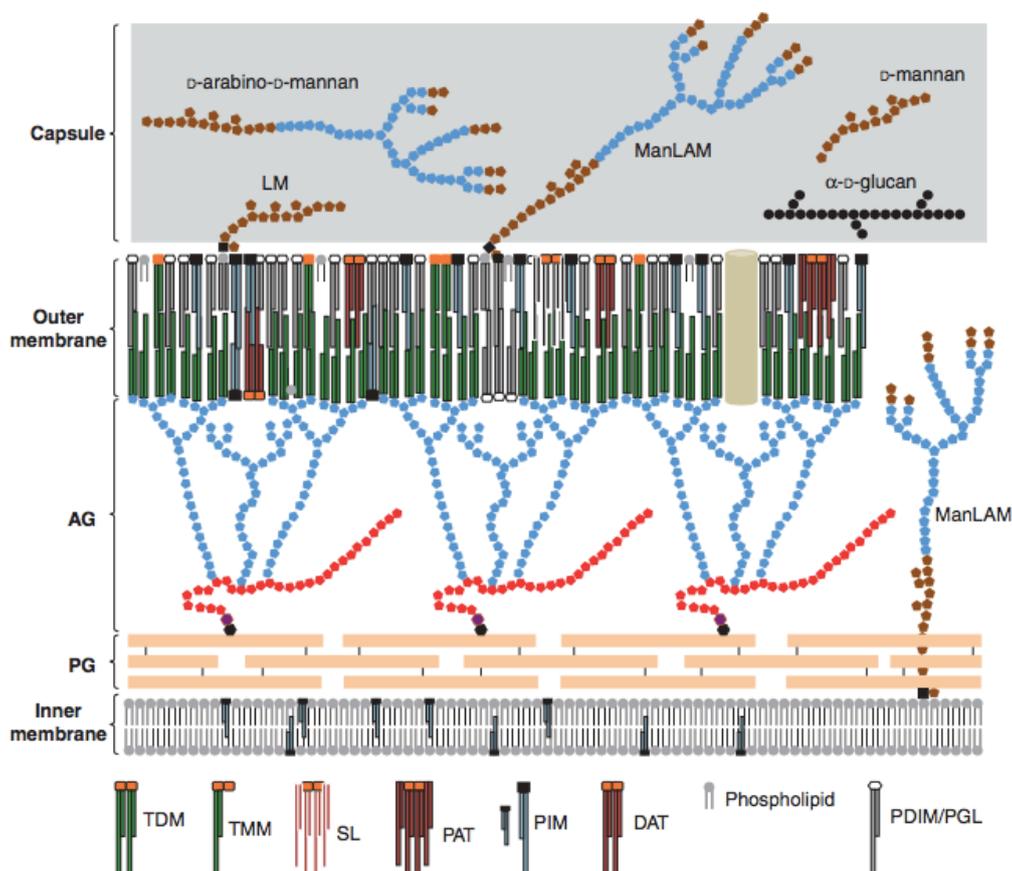


Figure 9 : Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis*. (57) Les symboles bleu clair représentent l'arabinose, les rouges représentent le galactose, les marrons le mannose, et les cercles noir le glucose. Le D-arabino-D-mannane, le D-glucane, et le D-mannane sont des polysaccharides capsulaires. Les chaînes d'acide mycolique sont en vert foncé. LM, lipomannane ; ManLAM, mannose chapeauté par le lipoarabinomannane ; AG, arabinogalactane ; PG, peptidoglycane.

En plus de l'acido-alcoolo-résistance et d'une composition en acides mycoliques spécifique d'espèce, les mycobactéries se caractérisent par la teneur en guanosine et cytosine de l'ADN s'élevant de 61 à 71 % (61,62).

Il existe plus d'une centaine d'espèces au sein du genre *Mycobacterium* (63). Parmi les espèces pathogènes strictes pour l'Homme ou les animaux, on retrouve le complexe *tuberculosis* (comprenant *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium microti*), responsable de la tuberculose, d'une part, et *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium lepraemurium*, responsables de la lèpre, d'autre part. Un deuxième groupe au sein du genre *Mycobacterium* comprend les espèces habituellement non pathogènes strictes pour l'Homme (61). Leur découverte appartient à Calmette. C'est en 1920 que celui-ci affirma l'existence de ces mycobactéries « atypiques », puisque différentes de *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. leprae* (61).

En 1959, Runyon propose une classification des mycobactéries atypiques, aussi connues sous le nom de mycobactéries non tuberculeuses (MNT), en 4 groupes. Cette classification est basée sur la vitesse de croissance des mycobactéries en culture et sur la pigmentation des colonies (64) (**Tableau 6**). On distingue ainsi quatre groupes au sein des MNT :

- Groupe I : Mycobactéries à Croissance Lente (MCL) photochromogènes (pigmentation à la lumière)
- Groupe II : MCL scotochromogènes (pigmentation à la lumière et à l'obscurité)
- Groupe III : MCL non photochromogènes (absence de pigmentation)
- Groupe IV : Mycobactéries à Croissance Rapide (MCR)

Tableau 6 : Classification des principales mycobactéries atypiques.

Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV
Croissance lente	Croissance lente	Croissance lente	Croissance rapide
Photochromogènes	Scotochromogènes	Non photochromogènes	
<i>M. kansasii</i>	<i>M. flavescens</i>	complexe <i>M. avium</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. malmoëense</i>	<i>M. fortuitum</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. immunogenum</i>
			<i>M. peregrinum</i>
			<i>M. salmoniphilum</i>

Les MCL forment des colonies visibles à l'œil nu en plus de 7 jours sur milieu solide et elles ont un temps de génération de l'ordre de 20 heures en croissance exponentielle (62). Parmi les MCL les plus connues on retrouve *Mycobacterium ulcerans*, l'agent de l'ulcère de Buruli ou encore *Mycobacterium marinum*, l'agent du granulome des piscines (59,62,63). Le complexe *Mycobacterium avium*, ou *Mycobacterium avium* complex (MAC) pour les anglo-saxons, inclut *Mycobacterium avium* avec ses quatre sous-espèces (*M. avium* subsp. *avium* et

M. avium subsp. *silvaticum* étant des pathogènes aviaires, *M. avium* subsp. *paratuberculosis* infectant le bétail et les animaux sauvages et *M. avium* subsp. *hominissuis* trouvée dans l'environnement, chez les humains et les cochons), *Mycobacterium intracellulare* et *Mycobacterium chimaera* (65). Les espèces *colombiense* (66), *arosiense* (67), *vulneris* (68), *marseillense*, *timonense* et *bouchedurhonense* (69) appartiennent aussi à ce complexe (70). De plus, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium celatum* ou *Mycobacterium conspicuum* sont classiquement identifiées comme espèces du MAC (61).

Les MCR forment des colonies visibles à l'œil nu en moins de 7 jours sur milieu solide et leur temps de génération est de 3 à 4 heures en croissance exponentielle (62). Au sein des MCR, le complexe *Mycobacterium abscessus*, ou *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) pour les anglo-saxons, aussi appelé *Mycobacterium abscessus sensu lato*, est le plus fréquemment rencontré. Il comprend *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *Mycobacterium massiliense* (ou *M. abscessus* subsp. *massiliense*) et *Mycobacterium bolletii* (ou *M. abscessus* subsp. *bolletii*) (39). Récemment, il a été proposé une nouvelle classification de *M. massiliense* et *M. bolletii* sous le nom de *M. abscessus* subsp. *bolletii*, mais cette proposition est source de débat (71).

Les mycobactéries sont nombreuses et à l'origine de diverses maladies. Tout au long de cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à un type de mycobactéries, à savoir les mycobactéries atypiques.

Les présentations cliniques des MNT sont variées. Elles peuvent causer des pathologies pulmonaires, lymphatiques ou disséminées, mais également des infections de la peau, des tissus mous ou des os. La manifestation clinique la plus fréquente causée par les MNT – plus particulièrement par MAC, *Mycobacterium kansasii* et *M. abscessus* – est l'infection pulmonaire chronique (72). Au cours de cette thèse, seules les atteintes pulmonaires seront abordées.

I Virulence des mycobactéries atypiques

La virulence est la capacité quantitative d'un agent à causer une maladie (73). Elle est variable d'une mycobactérie à une autre en fonction des facteurs de virulence qu'elle possède. La virulence s'exprime différemment selon la capacité de l'hôte à se défendre.

I.1 Variabilité de la virulence des mycobactéries atypiques

La virulence des mycobactéries est très variable, elle peut aller du saprophyte complètement inoffensif au pathogène majeur et potentiellement mortel (62). De plus, la virulence d'une MNT varie au sein d'une espèce. En effet, des souches de même espèce peuvent avoir des virulences différentes (59).

I.1.1 Virulence des mycobactéries à croissance lente

Les MCL sont associées à la plupart des infections mycobactériennes (74). *M. kansasii*, *M. marinum* et *M. szulgai* sont considérées comme les plus pathogènes des MCL et même des MNT (75). Nous nous intéresserons plus particulièrement au MAC puisqu'il comprend les espèces les plus fréquemment rencontrées dans la MV.

Au sein du MAC, les infections pulmonaires sont causées par *M. avium* et *M. intracellulare* (76). Ce sont des pathogènes opportunistes qui peuvent aussi bien infecter des personnes immunocompétentes que des patients immunodéprimés (73,74,76).

Les études ayant comparées la pathogénicité des espèces du MAC n'arrivent pas aux mêmes conclusions. Certaines études affirment que *M. intracellulare* est plus virulente que *M. avium* (73,77), d'autres que *M. intracellulare* et *M. avium* ont le même niveau de virulence (78). Tateishi *et al.* (73) ont identifié une souche hypervirulente de *M. intracellulare*, aussi bien pour les macrophages murins et les macrophages humains, isolée des poumons d'un patient immunocompétent. Cependant, Boyle *et al.* (78) affirment avoir une population plus représentative, à laquelle on pourrait apporter plus de crédit. D'autres études divergent sur la virulence de *M. chimaera* (79,80). Tortoli *et al.* (137) reconnaissent que *M. chimaera* a une virulence inhabituellement haute dans leurs travaux. En effet, l'étude comprend un faible nombre de cas analysés (80) et comporte un biais d'échantillonnage : les patients sélectionnés ont des infections plus sévères puisque ce sont des patients hospitalisés (78). Schweickert *et al.* (80) rapportent une faible virulence de *M. chimaera*. D'après eux, *M. chimaera* est moins

virulente que *M. intracellulare*. Pour Boyle *et al.* (78) *M. chimaera* est moins virulente que *M. avium* et *M. intracellulare* et infecte surtout des patients immunodéprimés.

Au sein de l'espèce *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* est généralement considérée comme responsable des infections chez l'Homme (76). *M. avium* subsp. *hominissuis* est un pathogène opportuniste (81). En outre, l'espèce *M. avium* présente deux formes de colonies : la forme opaque (ou *smooth D*) et la forme transparente (ou *smooth T*). La commutation des types de colonies entre eux est possible. Le type transparent de *M. avium* est plus virulent que le type opaque (59).

En ce qui concerne les autres espèces du complexe (*M. colombiense*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. bouchedurhonense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. mantenii* et *M. yongonense*), celles-ci sont rarement isolées chez l'Homme et ne semblent pas jouer un rôle majeur dans les infections pulmonaires à MAC (78).

I.1.2 Virulence des mycobactéries à croissance rapide

Les MCR sont habituellement des saprophytes inoffensifs. Ce n'est cependant pas le cas de *M. abscessus* et *M. chelonae*. MABSC est l'espèce la plus fréquemment isolée au sein des MCR en pathologie humaine (74). *M. chelonae* est généralement moins virulente que *M. abscessus*. Elle est impliquée dans des infections cutanées ou des infections des tissus mous, et seulement occasionnellement dans les infections pulmonaires (82). Cette différence de pathogénicité entre *M. abscessus* et *M. chelonae* a été confirmée par des analyses comparatives de leur génome. Des gènes clés en termes de virulence ont été identifiés chez *M. abscessus*, et non chez *M. chelonae* et *M. smegmatis* (une MCR non pathogène), comme le gène MAB_0555 codant la phospholipase C (63,82).

L'espèce *abscessus* occupe une place singulière parmi les MNT puisque c'est la seule MCR étant significativement pathogène au niveau respiratoire et que c'est la mycobactérie qui cause le plus souvent des pneumopathies graves chez les patients MV (62). Au vu de sa fréquence et de sa capacité à infecter les patients MV, par la suite nous nous intéresserons plus particulièrement à cette MCR.

M. abscessus est un pathogène opportuniste (83) connu pour ses infections sévères, parfois fatales, plus particulièrement à la suite d'une transplantation (74). Bien que *M. abscessus* soit souvent associée à des pathologies sous-jacentes (antécédent de tuberculose,

bronchectasie, néoplasie), environ 30 % des cas se présentent chez des personnes en bonne santé apparente, ce qui montre la capacité de virulence de cette espèce (74).

M. abscessus présente deux morphotypes en milieu gélosé : le morphotype lisse (ou *smooth* en anglais, S), ne formant pas de cordons mais capable de former un biofilm ; le morphotype rugueux (ou *rough* en anglais, R), faisant des cordons et ne formant pas de biofilm (74). La commutation du phénotype S vers le phénotype R a déjà été observée chez un patient MV (84). De plus, il a été démontré que le variant rugueux était plus virulent que le variant lisse (83,85).

Les souches de morphotype S sont retrouvées dans les infections cutanées et les infections respiratoires asymptomatiques et temporaires (83). Le variant S est le morphotype sauvage possédant un plasmide responsable de la production de glycopeptidolipides (GPL) ainsi que de l'aspect lisse des colonies (74). D'après Jönsson *et al.* (83), les souches S de *M. abscessus* forment des cellules uniques et sont ingérées par les monocytes (**Figure 10 A**).

Le morphotype R, quant à lui, est souvent responsable d'infections respiratoires symptomatiques. Il donne les cas les plus sévères d'infections et peut persister des années chez l'hôte qu'il infecte (83). Le morphotype R a perdu sa capacité à produire des GPL à cause d'une mutation génétique (insertion des bases CG) ayant interrompu la transcription du gène *mps1* (*non-ribosomal peptide synthase*). A plus long terme, cette perte de GPL favorise la chronicité des infections (74). Observées au microscope, les souches rugueuses de *M. abscessus* forment de grands agrégats contenant des centaines de bactéries agencées bout à bout. De telles formations sont aussi appelées « cordons » ou cordes mycobactériennes (**Figure 10 B**) (83,86). Au contact des agrégats de *M. abscessus*, les mononucléaires sanguins périphériques et les monocytes humains émettent des protubérances qui se rejoignent pour former une maille autour du cordon (**Figure 10 C**). Ce maillage contient de l'ADN et des histones. L'ensemble ainsi formé est trop imposant pour être phagocyté. La propagation des souches de morphotype R de *M. abscessus* est donc facilitée (83).

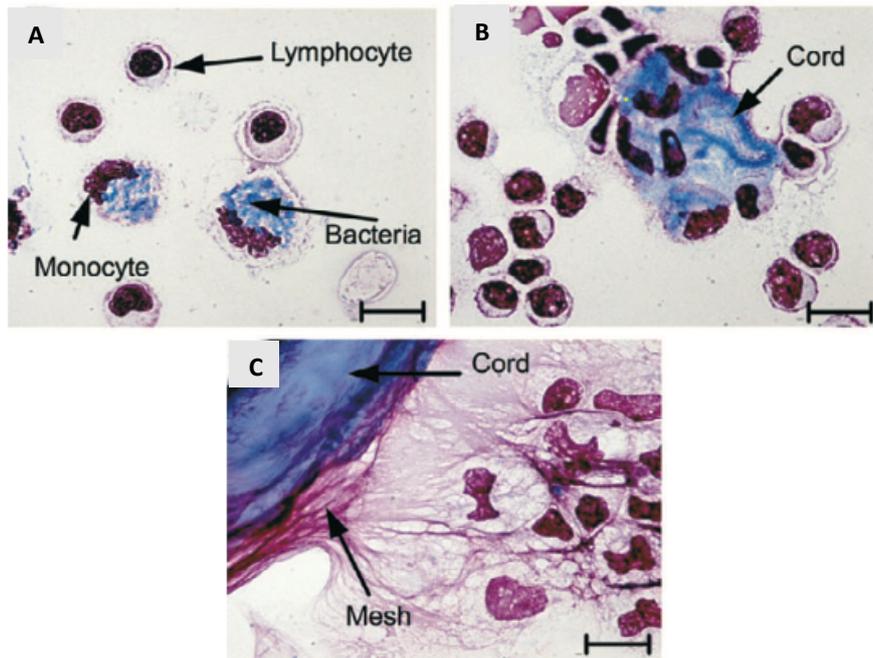


Figure 10 : Interaction des souches lisses (A) et rugueuses (B et C) de *M. abscessus* avec des mononucléaires sanguins périphériques humains, d'après Jönsson *et al.* (83).

A : Internalisation des souches lisses de *M. abscessus* par deux monocytes ; échelle 10 μm . **B :** Formation d'une corde (en bleu) par les souches rugueuses de *M. abscessus*. La corde n'est pas ingérée mais est entourée par les mononucléaires ; échelle 10 μm . **C :** Visualisation de la corde entourée d'un maillage (en violet) émis par les mononucléaires.

Plus précisément, au sein de l'espèce *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* et *M. abscessus* subsp. *bolletti* semblent avoir la même virulence (87,88).

I.2 Acquisition de la virulence

Les gènes responsables de la virulence des MNT ont été acquis au cours de l'évolution (76). Ainsi, le pouvoir pathogène de *M. abscessus* serait dû à de nombreux gènes acquis par un transfert horizontal à partir de bactéries à Gram négatif environnementales (*P. aeruginosa*, complexe *Burkholderia cepacia*), fréquemment isolées chez les patients MV (39). Ces gènes ne sont pas partagés par les autres mycobactéries ce qui explique la pathogénie spécifique de *M. abscessus* (62,82). La **Figure 11** montre des gènes qui semblent hérités d'organismes non mycobactériens. De plus, de nombreux facteurs connus pour être impliqués dans la virulence de *M. tuberculosis* ont leurs orthologues dans le génome de *M. abscessus* (63).

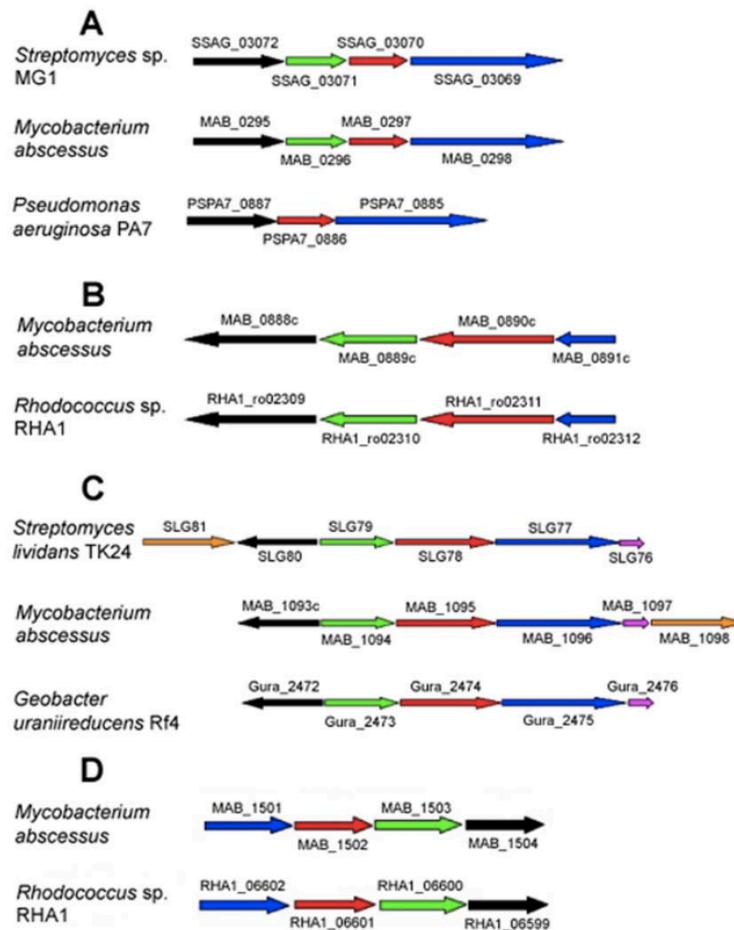


Figure 11 : Exemples de gènes vraisemblablement hérités d'organismes non mycobactériens. (63)
A : MAB_0295-0298 (biosynthèse de phénazine). **B** : MAB_0888c-0891c (catabolisme de l'homogentisate).
C : MAB_1093c-1098 (dégradation de l'ADN [locus dnd]). **D** : MAB_1501-1504 (capture de fer). Les gènes sont dessinés approximativement à l'échelle et leur nom est celui trouvé dans la base de données Embl-Ebi.

En outre, des études ont montré que des MNT (*M. smegmatis*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, MAC) pouvaient acquérir des facteurs de virulence après passage dans une cellule épithéliale alvéolaire humaine, à l'origine d'une plus grande cytotoxicité sur les macrophages (89,90).

Enfin, N'Goma *et al.* ont montré que *M. abscessus*, cocultivé avec une amibe, *Acanthamoeba*, exprimait des facteurs de virulence le rendant capable d'infecter son hôte plus agressivement. Ils ont ainsi mis en évidence que la production de phospholipase C était stimulée quand la croissance de *M. abscessus* se faisait dans *Acanthamoeba* (82). De même, *M. avium* voit sa virulence augmentée après passage sur une amibe (82).

I.3 Déterminants de la virulence

Le développement d'une infection pulmonaire mycobactérienne dépend de la balance entre virulence bactérienne et défense de l'hôte (73). D'une part, le potentiel pathogène des mycobactéries est influencé par le statut immunitaire du patient (91). Chaque hôte a une réponse immune qui lui est propre (73) et oppose une résistance fonction de ses défenses immunitaires. D'autre part, la capacité d'une MNT à résister à l'immunité innée et/ou acquise de l'hôte est variable d'une souche à l'autre. Chaque souche a sa propre virulence en fonction des facteurs de virulence qu'elle possède (73).

Les facteurs de virulence des MNT sont d'origine mycobactérienne ou non (63). Tout d'abord, ils peuvent favoriser l'adhérence aux muqueuses et l'établissement extracellulaire, comme les *Fibronectin Attachment Proteins* (FAP) ou le gène codant la *Microaggregate-Binding Protein 1* (MBP-1), surexprimé au cours de la microagrégation de *M. avium* subsp. *hominissuis* (81), initiée au contact de l'épithélium respiratoire. Les microagrégats formés par *M. avium* subsp. *hominissuis* sont des amas de 3 à 20 bactéries liées les unes aux autres. Ils envahissent les cellules épithéliales respiratoires plus efficacement que les bactéries n'en formant pas. De plus, MBP-1 interagit avec la vimentine, une protéine du cytosquelette de la cellule hôte, sans laquelle la formation des microagrégats ne serait possible. Dans les poumons sévèrement endommagés des patients MV, la vimentine se trouve surexprimée et peut donc constituer un facteur favorisant l'adhérence de *M. avium* subsp. *hominissuis*. La formation d'un biofilm, rendue possible par le processus de microagrégation, est un autre mécanisme favorisant l'installation et la persistance de l'infection (81).

Les facteurs de virulence peuvent aussi permettre l'invasion et l'établissement intracellulaire des MNT. Par exemple, le gène mycobactérien *fadD2* est nécessaire à l'invasion des cellules épithéliales muqueuses (92).

Enfin, les facteurs de virulence peuvent engendrer l'échappement des mycobactéries aux défenses naturelles. Pour échapper au phagosome de la cellule hôte, les mycobactéries pathogènes, après avoir été phagocytées, sécrètent le système ESX-1 et son substrat, la protéine « *6-kD early secreted antigenic target* » (ESAT-6). Ceci permet une rupture du phagolysosome et une translocation de la mycobactérie dans le cytosol de la cellule hôte (93,94). La mycobactérie cause alors une mort cellulaire par nécrose et peut se propager dans d'autres cellules (124).

II Épidémiologie des mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose

Depuis les années 1990, les MNT apparaissent comme des pathogènes émergents et nouvellement détectés dans la MV (11). Un nombre croissant d'études rapportent ainsi l'isolement des MNT des poumons des patients MV (95).

Une telle émergence est probablement la résultante de plusieurs facteurs. Au cours de ces dernières décennies, l'amélioration des méthodes microbiologiques permettant l'isolement et l'identification des MNT, ainsi qu'une meilleure surveillance et recherche de ces bactéries dans les échantillons respiratoires des patients MV ont permis l'accroissement de leur mise en évidence. De plus, la généralisation des antibiothérapies par voie IV, l'augmentation de la pression sélective des ATB et la sélection de microorganismes naturellement résistants aux ATB communément utilisés dans la MV sont également à l'origine de cette émergence (39).

II.1 Prévalence

Des études suggèrent que la prévalence des MNT dans la MV est en augmentation (96–98). Plusieurs études ont notamment rapporté un taux d'isolement de *M. abscessus* en augmentation chez les patients MV (99). Comme évoqué précédemment, il est difficile de déterminer si cette hausse est due à une augmentation du nombre d'infections ou à une meilleure surveillance des patients (100). Pour Esther *et al.* (101), l'augmentation de la prévalence s'explique par l'amélioration de la surveillance des patients MV. En revanche, d'autres auteurs émettent des hypothèses en faveur d'une augmentation réelle du nombre d'infections : une exposition plus importante aux MNT présentent dans le biofilm des pommeaux de douche (102), l'emploi croissant d'ATB inhalés (103), ou l'affaiblissement de l'immunité antimicrobienne de l'hôte par inhibition de l'autophagie due à des thérapies chroniques à base d'azithromycine (100).

II.1.1 Prévalence en fonction de la localisation géographique

Le **Tableau 7** regroupe la prévalence des MNT, du MAC et du MABSC chez les patients MV, en fonction du lieu où les études ont été réalisées.

Tableau 7 : Prévalence des mycobactéries non tuberculeuses selon la localisation géographique, par étude.

Localisation	Date	Effectif	Âge	Prévalence des MNT	Espèces de MNT	Prévalence du MAC	Prévalence du MABSC	Etude
Etats-Unis	?	986	10 ans et plus	13%	ABS : 18% MAC : 76%	72%	16%	Olivier <i>et al.</i> , 2003
France	1996 - 1999	296	de 2 mois à 32 ans	9,80%	?	2%	5%	Sermet-Gaudelus <i>et al.</i> , 2003
France	?	385	de 1 à 24 ans	8,1%	ABS : 39,4% MAC : 21,2% <i>M. gordonae</i> : 18,2% Autres : 21,2%	2%	3,4%	Pierre-Audigier <i>et al.</i> , 2005
Brésil	2003 - 2004	54	> 18 ans	11%	?	?	?	Paschoal <i>et al.</i> , 2007
Allemagne	2006	60	de 6 à 41 ans	13,3%	ABS : 50% MAC : 37% <i>M. intracellulare</i> : 13%	6,7%	6,7%	Valenza <i>et al.</i> , 2008
Israël	2001 - 2003	186	5 ans et plus	22,6%	ABS : 31% MAC : 14% <i>M. simiae</i> : 41% Autres : 21%	3%	7%	Levy <i>et al.</i> , 2008
Espagne	2004 - 2005	220	de 6 à 74 ans	7,72%	MAC : 59% ABS : 35% <i>M. fortuitum</i> : 6%	4,5%	2,7%	Girón <i>et al.</i> , 2008
Royaume Uni	2009	7122 Adultes : 3805 Enfants : 3317	Tout	Adultes : 5% Enfants : 3,3%	?	Adultes : 28% Enfants : 27%	Adultes : 62% Enfants : 68%	Seddon <i>et al.</i> , 2009
France	2004	1582	de 4 mois à 82 ans	6,6%	?	1,5%	3,2%	Roux <i>et al.</i> , 2009
Canada	2004	98	de 6 à 18 ans	6,1%	ABS : 33% MAC : 67%	4,1%	2%	Radhakrishnan <i>et al.</i> , 2009
Etats-Unis	2000 - 2007	1216	> 8 ans	13,7%	ABS : 56% MAC : 36% Autres : 11%	59%	41%	Esther <i>et al.</i> , 2010
Brésil	2009 - 2012	129	de 2 à 18 ans	7,75%	ABS* : 83% MAC : 8% <i>M. fortuitum</i> : 8%	2,3%	6,2%	Cândido <i>et al.</i> , 2014
Turquie	2003 - 2008	130	de 5 à 17 ans	3,07%	ABS : 50% <i>M. lentiflavum</i> : 32,1% MTBC : 17,9%	0%	2,31%	Satana <i>et al.</i> , 2014
Scandinavie	2000 - 2012	1411	Tout	11%	?	32%	45%	Qvist <i>et al.</i> , 2015
Israël	2002 - 2011	<u>2002</u> : 70 <u>2011</u> : 110	de 0 à 59 ans	<u>2002</u> : 5% <u>2011</u> : 14,5%	<u>2002</u> ABS : 67% MAC : 33% <u>2011</u> ABS : 40% MAC : 30% <i>M. fortuitum</i> : 20% <i>M. chelonae</i> : 10%	?	?	Bar-On <i>et al.</i> , 2015
Ile Grande Canarie	2002 - 2012	44	de 3 à 62 ans	14,1%	ABS : 39% <i>M. simiae</i> : 39% <i>M. fortuitum</i> : 11% MAC : 6% <i>M. peregrinum</i> : 6%	2,3%	15,9%	Campos-Herrero <i>et al.</i> , 2016
France	2009 - 2014	401	Tout	12%	MAC : 56,3% ABS : 37,5% <i>M. gordonae</i> : 2% <i>M. lentiflavum</i> : 2% <i>M. paraffinicum</i> : 2%	7%	5%	Cavalli <i>et al.</i> , 2017

MNT : Mycobactérie non tuberculeuse, MAC : complexe *avium*, MABSC : complexe *abscessus*, ABS : complexe *abscessus*/*M. abscessus* subsp. *abscessus*
*ABS = *M. abscessus* subsp. *abscessus* + *M. abscessus* subsp. *bolletii*

II.1.1.1 Prévalence à l'international

La prévalence des MNT chez les patients MV, rapportée par des centres du monde entier, varie de 1,09 % à 22,7 % (99). Au niveau international, les enquêtes de prévalence sur les MNT indiquent que le MAC et le MABSC sont en cause dans plus de 95 % des cas de pneumopathies à MNT dans la MV (95). Au sein du MABSC, *M. abscessus* et *M. massiliense* sont responsables de plus de 90 % des cas.

Néanmoins, les proportions de cas causés par chaque espèce varient en fonction de la région géographique (104) :

- Le **MAC** est plus présent en Amérique du Nord (101,105). Le MABSC vient en deuxième position (62,105) (**Figure 12**). Cependant, la prévalence du complexe *abscessus* semble en

augmentation aux États-Unis. En effet, en 2015, lors d'une étude multicentrique de la prévalence, la prévalence de *M. abscessus* était plus élevée que celle retrouvée en 2003 (105,106).

- Le MABSC, quant à lui, est plus présent en Europe de l'Ouest (87,96,107), en Scandinavie (108), en Turquie (99) et en Israël (109).

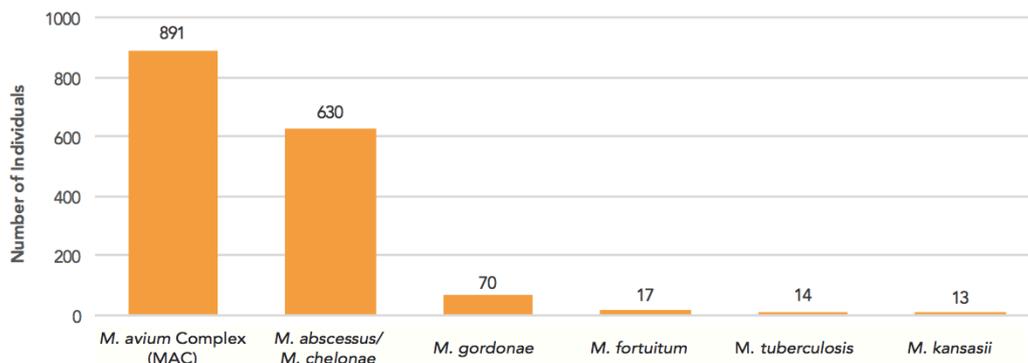


Figure 12 : Espèces de mycobactéries isolées en 2015 aux Etas-Unis. (106)

Les données ne s'excluent pas mutuellement. Certains patients sont porteurs de plusieurs espèces.

De plus, la prévalence globale des MNT varie d'un pays et d'une région à l'autre. Elle est aussi variable d'une étude à l'autre. Ces différences de prévalence peuvent refléter la densité variable des MNT dans l'environnement en fonction de la région, la variation des techniques d'échantillonnage entre laboratoires et la diversité des populations étudiées à différentes périodes (88). Il est difficile d'attribuer les variations de prévalence au seul facteur de l'exposition environnementale. Des études employant la même méthodologie et les mêmes critères d'inclusion des participants sont nécessaires pour évaluer les fluctuations de la prévalence selon la localisation géographique.

Aucune étude de prévalence des MNT chez les patients MV n'a été retrouvée dans la littérature concernant l'Océanie. Cependant, en 2014, d'après *Cystic Fibrosis Australia*, la prévalence des MNT dans les cultures respiratoires des patients MV s'élevait à 2,5 % au niveau national (110). De plus, Johnston *et al.* ont rapporté une épidémie causée par *M. abscessus* dans un hôpital à Hawaï en 2012. Sur les 19 patients MV identifiés, 9 (47 %) avaient au moins une culture positive à *M. abscessus* (111).

Concernant le continent africain, la seule étude retrouvée dans la littérature s'est déroulée de 2002 à 2012 sur l'île Grande Canarie, à 210 kilomètres de la côte africaine (112) (**Tableau 7**). Les MNT les plus retrouvées étaient MABSC et *M. simiae*. Campos-Herrero *et al.* ont mis en évidence une diminution de la prévalence des MNT de 2002 à 2005, puis une stabilisation autour de 10 % (**Figure 13**).

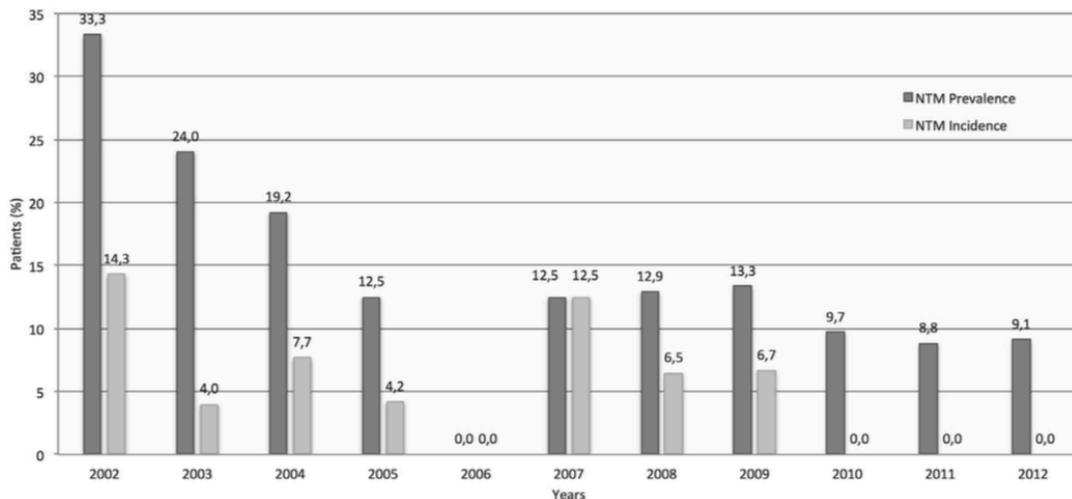


Figure 13 : Prévalence et incidence des mycobactéries atypiques au cours du temps (2002 à 2012), sur l'île Grande Canarie. (112)

Il y a très peu de cas de MV en Afrique, de ce fait il est logique de ne pas retrouver de MNT chez les patients MV sur ce continent. Les MNT sont néanmoins présentes, en particulier en Afrique du Sud où 50 % des MNT isolées appartiennent au MAC (113).

II.1.1.2 Prévalence en Europe

Chaque année, la société européenne de la mucoviscidose (*European Cystic Fibrosis Society*, ECFS) publie son registre des patients. Le dernier en date a été publié en 2017 et fait l'analyse des données recueillies en 2015. Ce document est le onzième de sa catégorie et rapporte les données cliniques et démographiques de 42054 patients MV répartis dans 29 pays. Les données épidémiologiques sont fournies par les registres nationaux et des centres référents de la MV d'Europe et de pays voisins. Le **Tableau 8** donne la prévalence des MNT par pays en 2015 et la **Figure 14** permet de visualiser les pays ayant la prévalence la plus élevée. Les infections à MNT ne sont pas très fréquentes dans les pays représentés. Cependant, leur prévalence est très variable entre les pays puisqu'elle varie de 0 % à 7,69 % au Luxembourg (114).

Tableau 8 : Prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients vus en 2015, par pays, d'après l'*European Cystic Fibrosis Society* (114).

Country	Non-tuberculous mycobacteria (NTM) infection this year number (%)		
	Missing/unknown	No	Yes
Austria	24 (3.41)	649 (92.19)	31 (4.40)
Bulgaria	134 (100)	-	-
Czech Republic	323 (56.57)	238 (41.68)	10 (1.75)
Denmark	1 (0.21)	442 (94.65)	24 (5.14)
France	0 (0)	6410 (97.82)	143 (2.18)
Germany	5363 (100)	-	-
Greece	363 (64.70)	196 (34.94)	2 (0.36)
Hungary	135 (24.19)	420 (75.27)	3 (0.54)
Ireland	4 (0.38)	1033 (97.45)	23 (2.17)
Israel	22 (4.00)	487 (88.55)	41 (7.45)
Italy	299 (5.74)	4865 (93.45)	42 (0.81)
Latvia	7 (18.92)	30 (81.08)	0 (0)
Lithuania	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Luxembourg	0 (0)	24 (92.31)	2 (7.69)

Country	Non-tuberculous mycobacteria (NTM) infection this year number (%)		
	Missing/unknown	No	Yes
Rep of Macedonia	0 (0)	105 (100)	0 (0)
Rep of Moldova	45 (100)	-	-
The Netherlands	0 (0)	1339 (97.95)	28 (2.05)
Portugal	20 (6.67)	272 (90.66)	8 (2.67)
Romania	0 (0)	44 (100)	0 (0)
Russian Federation	881 (30.64)	1976 (68.73)	18 (0.63)
Serbia	26 (14.44)	153 (85.00)	1 (0.56)
Slovak Republic	1 (0.47)	210 (98.59)	2 (0.94)
Slovenia	37 (39.36)	54 (57.45)	3 (3.19)
Spain	428 (24.15)	1290 (72.80)	54 (3.05)
Sweden	0 (0)	610 (94.57)	35 (5.43)
Switzerland	85 (9.98)	741 (86.97)	26 (3.05)
Turkey	0 (0)	93 (100)	0 (0)
Ukraine	122 (100)	-	-
United Kingdom	0 (0)	9051 (94.41)	536 (5.59)

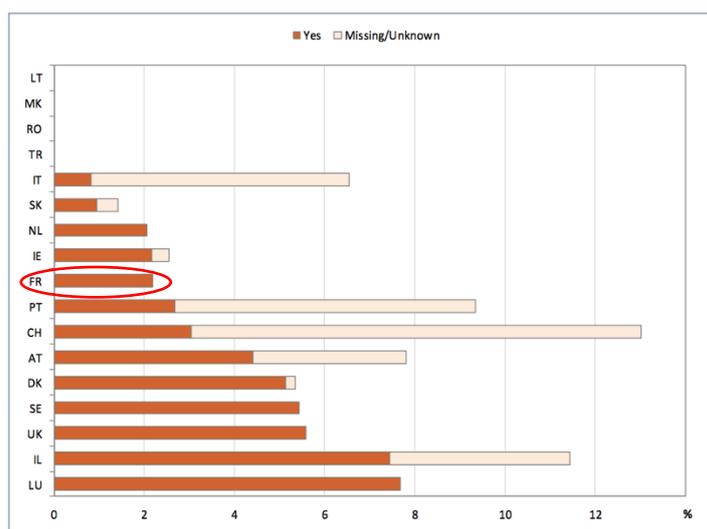


Figure 14 : Prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients vus en 2015, par pays, d'après l'*European Cystic Fibrosis Society* (114).

Les barres horizontales représentent le pourcentage des patients infectés par une mycobactérie atypique (orange foncé) et le pourcentage des patients pour qui l'information sur l'infection était manquante (orange clair). Les pays pour lesquels les données concernant les mycobactéries atypiques manquaient chez plus de 10 % des patients ont été exclus du graphe.

II.1.1.3 Prévalence en France

En 2015, l'ECFS indiquait une prévalence des MNT au niveau respiratoire de 2,2 % (114) (**Tableau 8**). Comme le montre la **Figure 14**, la France fait partie des pays européens où la prévalence des MNT chez les patients MV est faible.

L'étude multicentrique de Roux *et al.* (2009) (87), est la première enquête prospective sur les MNT menée en France (et en Europe) chez des patients MV et la plus grande réalisée dans le monde avec 1582 patients inclus. La prévalence globale des MNT au cours de cette étude s'élevait à 6,6 %. Ces valeurs sont relativement faibles comparées aux résultats d'autres études (**Tableau 7**), comme celle d'Olivier *et al.* (13 %, 2003, Etats-Unis) (105) et celle de Levy *et al.* (22,6 %, 2008, Israël) (97), entre autres.

Cette étude rapporte que le MABSC et le MAC sont les MNT les plus rencontrées, avec une prévalence largement plus importante pour le MABSC (2,5 % contre 1,1 % pour le MAC) (87). Une étude de plus de 350 patients suivis dans trois centres parisiens a également mis en évidence que *M. abscessus* était la mycobactérie la plus retrouvée (5 % des patients), devant *M. avium-intracellulare* (62).

Parmi les 50 patients sur 104 ayant une infection à MABSC, 30 étaient infectés par *M. abscessus*, 11 par *M. massiliense* et 9 par *M. bolletii*. *M. massiliense* et *M. bolletii* jouent un rôle épidémiologique significatif puisqu'ils représentent presque 40 % des cultures du MABSC et 20 patients, contre 23 pour le MAC. *M. gordonae* et *M. chelonae* ont été isolées mais dans des proportions moindres que les complexes *abscessus* et *avium* (16 et 8 patients respectivement). D'autres MNT ont été isolées en plus faible proportion (87) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Répartition des MNT entre les patients, d'après Roux *et al.* (87).

NTM group	No. (%) of patients with:			
	NTM positivity	Previous NTM positivity ^c	ATS criteria met	Positive AFB smear
MABSC	50	15 (30.0)	40 (80.0)	24 (48.0)
<i>M. abscessus</i>	30	9 (30.0)	23 (76.7)	15 (50.0)
<i>M. bolletii</i>	9	4 (44.4)	8 (88.9)	4 (44.4)
<i>M. massiliense</i>	11	2 (18.2)	9 (81.8)	5 (45.5)
MAC	23	4 (17.4)	17 (73.9)	11 (47.8)
<i>M. avium</i>	15	1 (6.7)	10 (66.7)	6 (40.0)
<i>M. intracellulare</i>	8	3 (37.5)	7 (87.5)	5 (62.5)
Other species ^a	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	104 ^b	19 (18.3)	57 (54.8)	35 (33.7)

^a *M. gordonae* (16 patients), *M. chelonae* (8 patients), *M. fortuitum* (2 patients), *M. xenopi* (2 patients), *M. peregrinum* (2 patients), *M. immunogenum* (1 patient), *M. lentiflavum* (1 patient), *M. manitobense* (1 patient), and *M. simiae* (1 patient).

^b Two different mycobacterial species were isolated from three patients (*M. massiliense* and *M. peregrinum*, *M. abscessus* and *M. simiae*, or *M. chelonae* and *M. gordonae*).

^c Known positivity for the same NTM species prior to inclusion.

Les 104 patients porteurs de MNT, dans l'étude de Roux *et al.* (87), provenaient de 31 centres de référence de la MV. La plus haute prévalence était observée dans un centre pédiatrique de Paris (14,5 %) et dans un centre mixte de Bordeaux (14 %). Les centres d'Angers et de Lille avaient des prévalences plutôt hautes de 9,4 % et 8,1 % respectivement. En revanche, la prévalence dans les centres de Lyon et Nancy était très faible (0,9 % et 1,6 % respectivement). Si on raisonne en termes de géographie et non en termes de centre, la plus haute prévalence de MNT est retrouvée en région parisienne (9,6 %) et la plus faible à l'est de la France (3,7 %) (**Tableau 10**). Ces différences de distribution géographiques sont cohérentes avec l'étude d'Olivier *et al.* (105) qui observaient des prévalences de MNT allant de 7 % à Boston, Massachusetts, à 24 % à La Nouvelle-Orléans, Louisiane.

Tableau 10 : Prévalence des mycobactéries atypiques selon la région de France, d'après Roux *et al.* (87).

Region of France	No. (%) of positive patients			
	MABSC ^a	MAC	Other NTM species ^a	Any NTM ^a
North (<i>n</i> = 164)	4 (2.5)	4 (2.5)	3 (1.8)	11 (6.7)
West (<i>n</i> = 247)	7 (2.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	13 (5.3)
South West (<i>n</i> = 293)	6 (2.0)	4 (1.4)	7 (2.4)	17 (5.8)
South East (<i>n</i> = 274)	9 ^b (3.3)	5 (1.8)	3 (1)	16 (5.8)
East (<i>n</i> = 189)	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	7 (3.7)
Greater Paris area (<i>n</i> = 415)	21 (5.1) ^c	4 (1.0) ^c	16 (3.9) ^d	40 (9.6)
Total (<i>n</i> = 1,582)	50 (3.2)	23 (1.5)	34 (2.1)	104 (6.6)

^a Two different mycobacterial species were isolated from three patients (*M. massiliense* and *M. peregrinum*, *M. abscessus* and *M. simiae*, or *M. chelonae* and *M. goodii*).

^b Including five patients from Réunion Island.

^c *P* = 0.007 for MABSC versus MAC.

^d Including six patients positive for *M. chelonae*.

II.1.2 Prévalence en fonction de l'âge

La prévalence des infections à MNT est plus importante chez les adultes que chez les enfants. Cette différence s'observe aisément dans le **Tableau 11**, sauf pour les Pays-Bas, la Serbie et la Slovaquie où la prévalence est légèrement plus grande chez les enfants.

La même observation a été faite en 2009 au Royaume Uni. En effet, les résultats de l'étude indiquaient une prévalence plus élevée chez les adultes (5,0 %) que chez les enfants (3,3 %) (107).

Tableau 11 : Comparaison de la prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les enfants et les adultes vus en 2015, par pays, d'après les données du registre des patients de l'ECFS (114).

Pays	Infection à MNT chez les enfants nombre (%)	Infection à MNT chez les adultes nombre (%)
Autriche	9 (2,43)	22 (6,59)
Bulgarie	-	-
Rép. Tchèque	2 (0,62)	8 (3,24)
Danemark	8 (4,26)	16 (5,73)
France	39 (1,28)	104 (2,96)
Allemagne	-	-
Grèce	1 (0,36)	1 (0,35)
Hongrie	0 (0)	3 (1,25)
Irlande	7 (1,33)	16 (3,00)
Israël	11 (4,56)	30 (9,71)
Italie	11 (0,48)	31 (1,06)
Lettonie	0 (0)	0 (0)
Lituanie	-	0 (0)
Luxembourg	0 (0)	2 (13,33)
Macédoine	0 (0)	0 (0)
Rép. de Moldavie	-	-
Pays-Bas	15 (2,59)	13 (1,65)
Portugal	3 (1,70)	5 (4,03)
Roumanie	0 (0)	0 (0)
Russie	12 (0,55)	6 (0,85)
Serbie	1 (0,80)	0 (0)
Rép. Slovaque	0 (0)	2 (1,98)
Slovénie	2 (3,39)	1 (2,86)
Espagne	26 (2,62)	28 (3,59)
Suède	12 (4,84)	23 (5,79)
Suisse	3 (0,75)	23 (5,10)
Turquie	0 (0)	0 (0)
Ukraine	-	-
Royaume Uni	150 (3,55)	386 (7,20)

Plus précisément, il semblerait que la prévalence des MNT soit faible ou nulle avant 10 ans, qu'un pic de prévalence survienne chez les adolescents et les jeunes adultes, puis que la prévalence diminue après l'âge de 30 ans et se stabilise (87,110,115).

Plusieurs études ont mis en évidence que la prévalence des MNT était plus élevée chez les patients plus âgés. Dans l'étude d'Esther *et al.* (101), la prévalence globale est légèrement augmentée chez les patients de plus de 40 ans par rapport aux adolescents et jeunes adultes (14-39 ans). Levy *et al.* (97) ont montré que les patients positifs aux MNT avaient 4,8 ans de plus que les patients négatifs ($20,22 \pm 10,53$ ans vs $13,99 \pm 10,70$ ans). Dans l'étude de Viviani *et al.* (116), les patients porteurs de MNT ont en moyenne 24,7 ans alors que les patients négatifs ont en moyenne 19,0 ans.

Une étude australienne de 2014 a retrouvé un pic de prévalence des MNT à 4,6 % entre 18 et 29 ans (110). En France, Roux *et al.* (87) ont trouvé un pic à 10,4 % entre 11 et 15 ans. En 2016, le RFM a enregistré un pic de prévalence entre 15 et 19 ans (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Prévalence des mycobactéries atypiques au niveau respiratoire selon l'âge, d'après le registre français de la mucoviscidose 2016 (3).

	Classes d'âge (années)									Total
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	
Nombre de patients porteurs de mycobactérie atypique	0	8	12	31	23	23	12	5	15	129

Des nuances sont cependant à apporter en fonction du type de mycobactérie :

- Le **complexe *abscessus*** est isolé à tout âge (96) – il peut être présent dès les premières années de vie dans les poumons des patients (62) – mais il touche essentiellement les enfants et les jeunes adultes (87).
- Le **MAC** n'est pas retrouvé avant l'âge de 15 ans (96) ; il affecte les adultes (95). La plus haute prévalence du complexe *avium* est enregistrée chez les plus de 25 ans (87).
- En ce qui concerne les **autres espèces de MNT**, elles enregistrent des prévalences plutôt stables en fonction des âges aux environs de 2 %, excepté pour la tranches des 16 à 20 ans (0,6 %) (87).

Il faut noter que ces observations restent des tendances et que des exceptions sont possibles. Ainsi, les patients MV peuvent être infectés par le MABSC ou le MAC à tout âge (117).

II.1.3 Prévalence avant et après transplantation

Une étude rétrospective américaine de 177 patients ayant été transplantés au niveau pulmonaire pour MV au stade terminal, montre que la prévalence de *M. abscessus* avant transplantation est proche de celle du MAC et supérieure à celle de *M. avium* et de *M.*

intracellulare si les espèces sont prises séparément. Par contre, *M. abscessus* est plus souvent isolée que le complexe *avium* après transplantation. De plus, c'est la seule espèce liée, de façon significative, à une évolution infectieuse négative après transplantation (62).

II.2 Incidence

L'incidence des infections pulmonaires à MNT (IP-MNT) est en augmentation. En Scandinavie, en moyenne 8 nouveaux cas de MNT ont été recensés de 2000 à 2006 puis 14,5 entre 2007 et 2012 (108). De même, dans l'étude de Bar-On *et al.* (Israël) (109), le taux d'incidence annuel des infections à MNT est passé de 0 à 8,7 % entre 2002 et 2011 (**Figure 15**). Cavalli et son équipe (France) ont également observé une augmentation de l'incidence des MNT entre 2009 et 2014 dans la population étudiée (118). Au cours de l'étude, ils ont d'ailleurs mis en évidence que l'incidence la plus élevée des cultures positives à MNT était retrouvée chez les adolescents MV âgés de 13 à 17 ans (118).

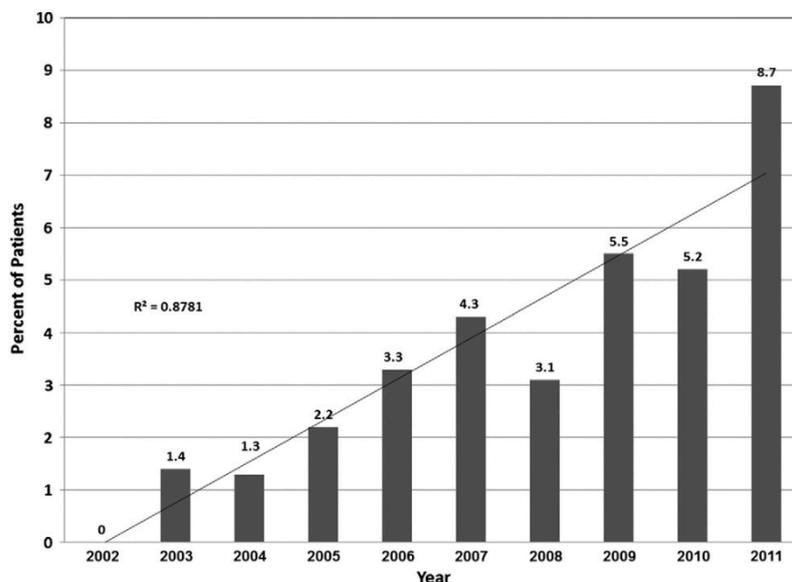


Figure 15 : Évolution du taux d'incidence des infections à mycobactéries atypiques (en pourcentage de patients nouvellement infectés sur l'ensemble des patients) de 2002 à 2011, au *Graub cystic fibrosis center, Schneider Children's Medical Center of Israel.* (109)

Compte tenu de l'espérance de vie grandissante des patients MV, l'incidence des infections pulmonaires à MNT va vraisemblablement continuer d'augmenter (59).

II.3 Acquisition des mycobactéries atypiques par les patients atteints de mucoviscidose

II.3.1 Acquisition par contamination environnementale

II.3.1.1 Habitat des mycobactéries atypiques et sources d'exposition

Les MNT ont été retrouvées et décrites dans divers environnements du fait de leurs capacités d'adaptation et de leur potentiel opportuniste (11).

II.3.1.1.1 Sources hydriques

II.3.1.1.1.1 Origine environnementale

Les MNT ont été isolées à de nombreuses reprises dans les eaux naturelles, à plusieurs endroits de la planète (Norvège, Etats-Unis, Asie du sud-est, Finlande, Afghanistan, La Réunion). Elles ont notamment été retrouvées dans un lac, des cours d'eau, des eaux côtières, un port et des eaux souterraines (119).

Des épidémies causées par des sources d'eau contaminées par des mycobactéries ont déjà été rapportées. Bien que la présence accidentelle des MNT dans les échantillons d'eau analysés ne puisse être exclue, il est possible que les infections respiratoires à MNT surviennent après exposition à des sources environnementales. Les eaux naturelles seraient donc une source potentielle d'infections humaines (119).

Cependant, Falkinham remet en question le fait que les eaux naturelles soient le foyer infectieux des mycobactéries, comme le considéraient les études environnementales. Selon lui, un déterminant majeur de l'acquisition des MNT réside dans le fait que leurs habitats soient partagés avec les humains (59).

II.3.1.1.1.2 Milieux anthropisés

Lorsque l'épidémie de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a débuté en 1982 et que des infections à *M. avium* chez les patients sidéens ont été rapportées à travers les États-Unis, les mycobactériologistes se sont alertés de la large distribution des MNT. La mise en évidence de MNT dans l'eau de boisson a engendré leur recherche dans les réseaux de distribution d'eau américains. Les systèmes de distribution d'eau potable se sont ainsi révélés des sources d'infections respiratoires à MNT, de même que les réseaux d'eau hospitaliers et les tuyauteries domestiques (eau de boisson et douches) (59,102,120–122). A présent, il semblerait que les habitats des MNT les plus néfastes en termes de santé humaine soient ceux ayant été

fabriqués, c'est-à-dire les systèmes de distribution d'eau potable, les réseaux d'eau hospitaliers et la tuyauterie domestique, puisque les hommes sont exposés de façon récurrente à ces habitats (59).

Il est également possible que le relargage de MNT à partir de biofilms soit un mécanisme d'infection (123). Dans leur étude, Feazel *et al.* (102) concluent que les biofilms des pommes de douche sont des sources d'exposition potentielles et significatives aux mycobactéries. Dans le même sens, des chercheurs ont mis en évidence que l'empreinte génétique de plusieurs isolats de *M. avium*, provenant d'une douche d'un patient infecté par cette souche, était quasiment identique à celle des souches retrouvées dans les poumons du patient (124).

L'aérosolisation peut également être à l'origine d'infection mycobactérienne (102). En effet, les gouttelettes d'aérosols transportant *M. avium* et *M. intracellulare* sont suffisamment petites pour être transportées (< 100 µm de diamètre) et pour certaines pénétrer dans les alvéoles pulmonaires (≤ 5 µm de diamètre). Il a ainsi été prouvé que des infections respiratoires à *M. avium* sont survenues après exposition à des aérosols générés dans des douches, des spas et des bains à remous (59).

Enfin, l'utilisation de matériel contaminé par des MNT, comme les bronchoscopes ayant été au contact d'une eau contaminée, peut être à l'origine d'une infection respiratoire (72).

II.3.1.1.2 Autres sources

Outre les milieux aquatiques, les MNT sont aussi présentes dans le sol (125). Elles sont retrouvées dans les environnements pollués, suggérant leur rôle potentiel dans la minéralisation et la dégradation des polluants. En effet, ces sites pollués constituent des habitats idéaux pour les MNT à croissance rapide (59).

Le terreau est aussi considéré comme une source d'infection humaine à MNT (125), et les sols résidentiels sont identifiés comme source d'infection pulmonaire à MAC (126). Ainsi, en Allemagne, les sols et la poussière ont été proposés comme niche environnementale et source d'infection à *M. avium* subsp. *hominissuis* (127).

La transmission via les sols est possible grâce à l'hydrophobie des MNT qui leur permet d'adhérer aux particules du sol puis d'être transportées sous forme de poussières (59). Ainsi, l'exposition à des aérosols contenant des mycobactéries dans l'environnement semble être à l'origine des infections à MNT (76).

Quant à l'espèce *abscessus*, celle-ci n'est que très rarement isolée de l'environnement. Elle est bien moins fréquemment retrouvée dans le sol et dans l'eau que d'autres MCR dont elle est proche, comme *M. chelonae* (63). Cependant, la source environnementale de *M. abscessus*, réservoir des infections humaines, reste inconnue (82,128). Le génome de *M. abscessus* laisse néanmoins penser que la bactérie a évolué dans un environnement aquatique, au contact des plantes (63).

II.3.1.2 Facteurs favorisant la persistance des MNT dans l'environnement

Plusieurs facteurs influencent la distribution des MNT dans l'environnement (59). Ces différents facteurs expliquent pourquoi les MNT ne sont pas des contaminants transitoires mais se développent et persistent dans les systèmes de distribution d'eau potable (120).

Premièrement, l'hydrophobie de la paroi cellulaire des MNT leur confère une résistance aux désinfectants et contribue à leur adhérence aux surfaces où elles peuvent former des biofilms (123,125). Ces biofilms augmentent eux aussi la résistance des MNT aux désinfectants tels que le chlore, par exemple (129). De plus, selon Steed et Falkinham (129), *M. avium* et *M. intracellulare* sont plus résistantes au chlore que les MCR. De ce fait, *M. avium* serait mieux équipée que les MCR pour se développer dans les réseaux d'approvisionnement en eau potable (130).

Deuxièmement, la charge résiduelle de désinfectants sélectionne les souches de MNT résistantes. Les désinfectants détruisent la microflore concurrente. Les MNT, du fait de l'absence de compétition et de leur caractère oligotrophe, peuvent donc se développer avec le peu de nutriments disponibles (125).

Troisièmement, les MNT sont capables de résister à des températures élevées (59). Ainsi, les MNT peuvent être présentes et se développer dans des eaux chaudes. Concernant les eaux domestiques, la température du chauffe-eau a donc son importance, comme le souligne Falkinham (125). En effet, il y a plus de risques d'isoler des MNT lorsque les chauffe-eaux domestiques ne montent pas au-dessus de 50°C par rapport à ceux chauffant à 55°C ou plus (125).

II.3.2 Acquisition par transmission interhumaine

II.3.2.1 Cas de *Mycobacterium abscessus*

Traditionnellement, la transmission interhumaine des MNT est considérée comme peu probable (55,99). L'étude de Sermet-Gaudelus *et al.* (131) et celle de Bange *et al.* (132) avec le typage de souches par biologie moléculaire vont dans ce sens. En effet, toutes deux rapportent que les patients sont tous porteurs de souches différentes, y compris des frères et sœurs ayant vécu plus de 10 ans sous le même toit.

Cependant, plusieurs études (128,133,134) ont permis d'envisager la possibilité que les MNT se transmettent entre des patients particulièrement prédisposés (121) :

- En 2012, Aitken *et al.* (133) ont rapporté, une épidémie de *M. abscessus* subsp. *massiliense* chez cinq patients MV, dans un centre américain spécialisé dans la MV.
- En 2013, Kreutzfeldt *et al.* (134) ont identifié plusieurs patients porteurs de souches génétiquement proches, évoquant une transmission intra-familiale ou une transmission à partir d'un réservoir d'infection commun.
- L'équipe de Bryant, dans leur étude menée au Royaume-Uni entre 2007 et 2011 (128), a identifié plusieurs souches génétiquement identiques ou presque de *M. abscessus* subsp. *massiliense* chez différents patients, synonymes d'une transmission entre les individus. L'arbre phylogénétique de la **Figure 16** met en évidence les différents modes de transmission du complexe *abscessus* identifiés par Bryant *et al.* La **Figure 16 C** montre la transmission de *M. abscessus* subsp. *massiliense* entre six patients (cluster 1) et deux patients (cluster 2), à partir d'un clone respectif. A titre informatif, un clone est une population bactérienne descendant d'une seule et même souche. En revanche, la **Figure 16 A** indique de nombreuses acquisitions indépendantes de souches génétiquement différentes, à partir de l'environnement, pour les trois sous-espèces de *M. abscessus* (128). La **Figure 16 B** montre des acquisitions indépendantes à partir d'un clone dominant, en circulation dans une large communauté. Les patients sont donc porteurs de clones génétiquement proches de *M. abscessus* subsp. *abscessus*, qui semblent s'être séparés il y a une dizaine d'années d'un ancêtre commun (clone dominant) (128).

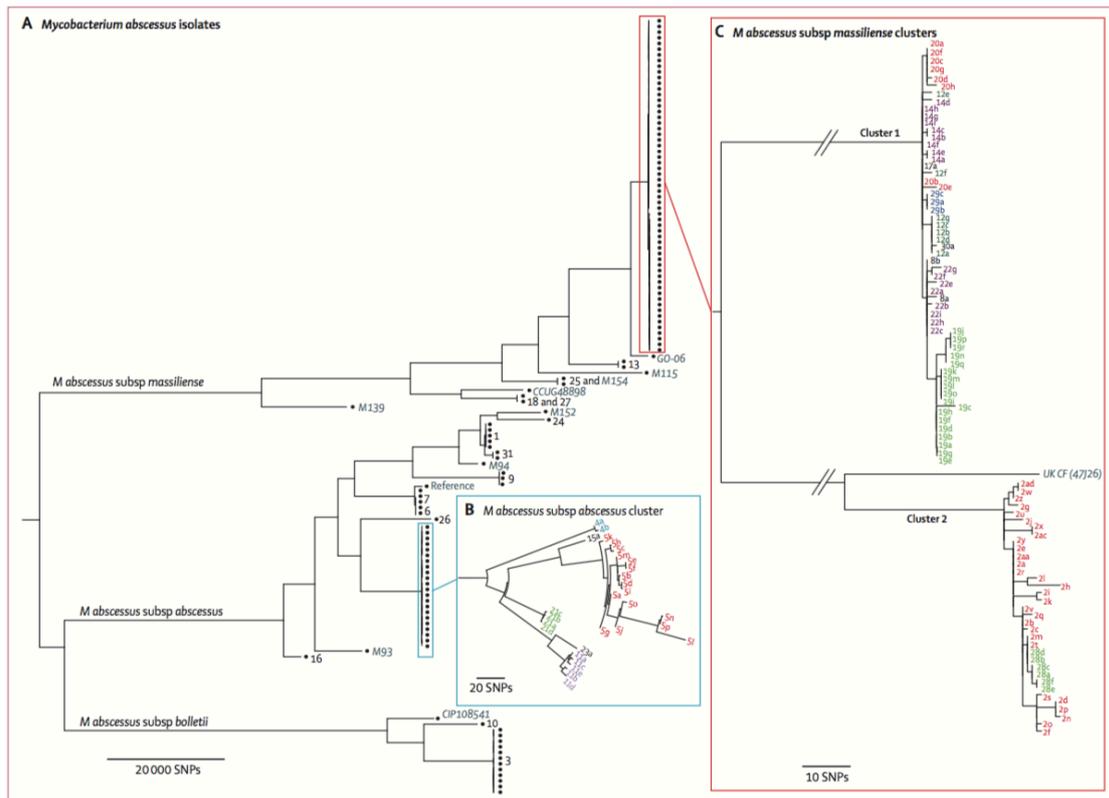


Figure 16 : Arbre phylogénétique des isolats de *Mycobacterium abscessus* indiquant différents modes d'acquisition de la bactérie. (128)

A : acquisitions indépendantes de souches génétiquement différentes pour les sous-espèces *massiliense*, *abscessus* et *bolletii* (hors cadres B et C), **B** : acquisition indépendante d'un clone dominant, **C** : acquisition par transmission interhumaine.

Chaque souche est indiquée en bout de branche. Au sein d'un même groupe (cluster), les individus sont différenciés par des couleurs. Plus la branche est courte, plus les souches sont proches génétiquement.

Plus récemment, Tortoli *et al.* (2017) (135) ont mis en évidence une transmission croisée pour les trois sous-espèces du MABSC, grâce au séquençage génomique. Cependant, l'équipe italienne souligne le faible impact sanitaire qu'aurait la transmission interhumaine de *M. abscessus*. En effet, sur les sept possibles épisodes de transmission identifiés, seuls trois impliquaient des patients ayant côtoyé le même centre de soins au même moment. De plus, aucun des épisodes n'a été à l'origine d'une épidémie. Le faible impact évoqué s'avère rassurant, selon Tortoli *et al.*, pour la communauté MV.

En résumé, *M. abscessus* a la capacité de provoquer des épidémies (74). La majorité des infections liées à cette bactérie est acquise par transmission croisée de clones dominants ayant émergé récemment et qui se sont propagés dans le monde entier (136).

II.3.2.2 Transmission directe ou indirecte

La transmission interhumaine par contact direct est rare dans les infections à MNT (76,137). La transmission indirecte paraît plus probable (128,138). Le contagio se ferait par

inhalation de microgouttelettes (aérosols) chargées en MNT, générées lors de toux infectieuse (62,128), ou via des objets contaminés (136).

II.3.2.3 Infections nosocomiales

Une infection nosocomiale est une maladie provoquée par un micro-organisme, contractée dans un établissement de soins par tout patient après son admission. La possibilité d'une transmission des MNT d'un patient à un autre pose donc la question de l'acquisition nosocomiale (128). En effet, un patient MV non porteur de MNT risque d'être infecté par un patient MNT-positif au cours d'un passage en établissement de soins (CRCM notamment). Pour prévenir cette transmission croisée et éviter des épidémies, des mesures d'isolement des patients porteurs de MNT semblent s'imposer (voir dernière partie).

En 2013, l'équipe de Bryant a suggéré une transmission par des objets contaminés ou des aérosols produits au cours de la kinésithérapie respiratoire et des tests spirométriques. Un faible inoculum suffirait en effet à causer une infection à MNT chez des patients non porteurs initialement (128). Selon Böttger (139), les épidémies de *M. abscessus* subsp. *massiliense* ne seraient pas le fait d'une véritable diffusion interhumaine mais seraient plutôt dues au matériel hospitalier contaminé. Néanmoins, l'introduction de chambre à pression négative et du double nettoyage de la chambre a permis de mettre fin à une épidémie d'infections à *M. abscessus* à Seattle (133), preuve qu'une transmission entre les patients est possible et que les mesures empêchant le développement et la propagation des microorganismes sont importantes.

III Facteurs de risque d'acquisition de mycobactéries atypiques

Le **Tableau 13** présente les caractéristiques de 14 études, ayant évalué les facteurs de risque d'acquisition de MNT chez les patients MV. Ces 14 études seront les références utilisées dans ce chapitre III.

Tableau 13 : Principales études ayant évalué les facteurs de risque d'infection à mycobactéries non tuberculeuses chez les sujets mucoviscidiques.

Auteurs, Pays, Année	Effectif	Âge	Facteurs de risque
Torrens et al., Royaume-Uni, 1998	372	Tout	Sexe masculin Antibiothérapie IV
Olivier et al., Etats-Unis, 2003	986	> 10 ans	<u>Analyse univariée</u> Âge FEV1 normal à modéré <i>S. aureus</i> Absence de <i>P. aeruginosa</i> <u>Analyse multivariée</u> Âge FEV1 normal à modéré IMC < 18,5 <i>S. aureus</i> Absence de <i>P. aeruginosa</i>
Mussaffi et al., Israël, 2005	139	Tout	ABPA Corticostéroïdes par voie systémique
Levy et al., Israël, 2008	186	> 5 ans	<u>Analyse univariée</u> Âge Hémoptysies FEV1 diminué Antibiotiques Azithromycine Ibuprofène <i>P. aeruginosa</i> <i>A. fumigatus</i> <u>Analyse multivariée</u> FEV1 diminué <i>A. fumigatus</i>
Roux et al., France, 2009	1582	Tout	Région parisienne Sexe féminin
Radhakrishnan et al., Canada, 2009	98	6 - 18 ans	/
Esther et al., Etats-Unis, 2010	1216	> 8 ans	Sexe féminin Dénutrition <i>A. fumigatus</i> <i>S. maltophilia</i> Absence de <i>P. aeruginosa</i>
Renna et al., Royaume-Uni, 2011	198	Adulte	Azithromycine
Coolen et al., France, 2015	196	Adulte	Dénutrition (IMC < 18) <i>A. fumigatus</i> <i>H. influenzae</i> Absence de traitement par azithromycine
Catherinot et al., France, 2013	90	Tout	Atteinte pulmonaire Dornase alpha
Qvist et al., Scandinavie, 2015	1411		Diabète
Bar-On et al., Israël, 2015	90	Tout	Mutation CFTR sévère Insuffisance pancréatique ABPA <i>P. aeruginosa</i> <i>A. fumigatus</i>
Viviani et al., France/Royaume-Uni/ Suède, 2016	13593	Tout	<u>Analyse univariée</u> Âge FEV1 diminué IMC faible Traitements oraux et inhalés* <i>P. aeruginosa</i> <i>S. maltophilia</i> ABPA Atteinte hépatique Hémoptysies <u>Analyse multivariée</u> Âge FEV1 diminué <i>S. maltophilia</i> ABPA Bronchodilatateurs inhalés Antibiotiques inhalés Dornase alpha
Cavalli et al., France, 2017	401	Tout	<i>S. aureus</i> ABPA Corticostéroïdes oraux** Itraconazole**

IV : voie intraveineuse, FEV1 : volume expiratoire forcé en une seconde, IMC : Indice de Masse Corporelle, ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique, CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*
*Sérum salé hypertonique, antibiotiques inhalés, bronchodilatateurs inhalés, dornase alpha, oxygénothérapie, macrolides, acide ursodésoxycholique, extraits pancréatiques
** Traitements en lien avec l'ABPA

III.1 Facteurs de risque environnementaux

III.1.1 La pollution

Une urbanisation/pollution importante constituerait un facteur de risque d'acquisition de MNT pour les patients MV (exemples en France : Paris, la conurbation Lille-Roubaix-Tourcoing). En interférant avec le système immunitaire muqueux, l'air pollué des agglomérations pourrait contribuer au développement d'IP-MNT (87). De plus, plusieurs études suggèrent que certains composants chimiques présents dans les systèmes de distribution d'eau pollués stimulent la croissance des MNT (87).

Comme expliqué précédemment, les MNT sont retrouvées dans les sols pollués, une exposition à ces derniers peut donc être un facteur de risque d'acquisition de MNT.

III.1.2 L'eau

Comme indiqué précédemment, les réseaux de distribution d'eau urbains et hospitaliers ainsi que les tuyauteries domestiques sont des sources d'infections humaines aux MNT (59). L'eau de boisson contaminée par des MNT (72), les pommeaux de douches, les bains à remous et les spas semblent donc autant de sources d'exposition aux MNT pouvant constituer un facteur de risque de leur acquisition.

Du fait de la capacité des MNT à former des biofilms au niveau des pommeaux de douche, Feazel *et al.* (2009) soulèvent la question suivante : l'usage des douches augmente-t-il le risque d'infection à MNT ? Au moment de leur étude aucune donnée épidémiologique n'était disponible à ce sujet (102). En 2000, O'Brien *et al.* (140) avait déjà émis l'hypothèse que l'augmentation des IP-MNT était due à un usage des douches plus fréquent que celui des bains.

III.1.3 La terre

Les MNT, en particulier *M. avium* et *M. intracellulare*, ont été retrouvées dans le terreau, les sols tourbeux comme ceux de la forêt boréale, les marécages. De plus, il a été démontré que l'exposition à la terre était un facteur de risque d'infection à *M. avium* (59).

Ces habitats sont des sources d'infection humaine potentielles. L'exposition à ces derniers peut donc constituer un facteur de risque d'acquisition de MNT.

III.2 Facteurs de risque liés au patient et à la mucoviscidose

La mucoviscidose est un facteur de risque d'infection à MNT. La susceptibilité des patients MV à développer des infections à MABSC pourrait venir de la maladie elle-même ou bien des traitements relatifs à la MV (39).

III.2.1 L'âge

Dans l'étude de Levy *et al.* (97), les patients porteurs de MNT étaient significativement plus âgés que ceux aux cultures négatives (24,2 ans vs 19,4 ans pour les témoins, soit 4,8 ans de différence). L'âge plus élevé des patients est donc un facteur de risque d'isolement de MNT, ce qui semble objectiver l'étude d'Olivier *et al.* (105). A noter cependant que Radhakrishnan *et al.* (141) n'ont pas trouvé de différence significative entre les groupes MNT-positifs et MNT-négatifs concernant l'âge.

III.2.2 Le sexe

Dans l'étude scandinave de Qvist *et al.*, 55 % des patients positifs pour une MNT étaient des hommes (108). Les patients de sexe masculin semblent donc plus à risque d'isolement de MNT, comme le soulignent également Torrens *et al.* (142). Cependant, les résultats divergent selon les études. Radhakrishnan *et al.* (141) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes MNT-positifs et MNT-négatifs, tandis que Roux *et al.* (87) et Esther *et al.* (101) ont trouvé une proportion plus élevée de femmes que d'hommes chez les patients MNT-positifs par rapport aux MNT-négatifs. Dans l'étude de Roux *et al.* le sex-ratio était plus particulièrement marqué pour le MAC et les autres espèces de MNT (moins pour le MABSC), pour lesquels il y avait deux fois plus de femmes porteuses que d'hommes (87).

III.2.3 Le génotype

Des mutations dans le gène *CFTR* peuvent être impliquées dans la prédisposition aux infections à MNT. En effet, 30 à 50 % des patients non MV (présentant une bronchiectasie, une scoliose, un pectus excavatum ou un prolapsus de la valve mitrale) atteints d'infection respiratoire à MNT sont porteurs d'une mutation du gène *CFTR* (143–145). Cependant, comme le précisent Kim *et al.* (143), les mutations du gène *CFTR* ne peuvent pas être la seule cause des infections à MNT.

L'étude de Bar-On *et al.* (2015) précise les résultats obtenus lors de l'analyse du lien entre le type de mutation du gène *CFTR* de 75 patients et l'acquisition de MNT. Sur ces 75 individus, 17 étaient MNT-positifs et 58 sont MNT-négatifs. Parmi les patients positifs, 15/17 (88,2 %) présentaient un génotype sévère (deux mutations de classe I ou II), alors que, parmi les patients négatifs aux MNT, seulement 35/58 (60,3 %) présentaient un génotype sévère. La différence entre les patients MNT-positifs (toutes espèces confondues) et MNT-négatifs s'est révélée significative ($p = 0,04$). Cependant, la différence entre les patients porteurs ou non de *M. abscessus* ne l'était pas (8/9 soit 88,9 % vs 42/66 soit 63,6 %, $p = 0,25$) (109). Les données sont résumées dans le **Tableau 14** ci-après.

Tableau 14 : Sévérité de la mutation du gène *CFTR* en fonction des patients positifs et négatifs aux mycobactéries non tuberculeuses, d'après Bar-On *et al.* (109).

CFTR mutation severity	All subjects	<i>M. abscessus</i> positive	<i>M. abscessus</i> negative	NTM positive*	NTM negative*
n	90	9	81	17	73
Severe, n (%)	50 (55.6%)	8 (88.9%)	42 (51.9%)	15 (88.2%)	35 (47.9%)
Mild, n (%)	25 (27.8%)	1 (11.1%)	24 (29.6%)	2 (11.8%)	23 (31.5%)
Unknown, n (%)	15 (16.7%)	0 (0%)	15 (18.5%)	0 (0%)	15 (20.5%)

CFTR mutation severity was classified as 'severe', with minimal residual function, if patients had 2 mutations belonging to class I or II, 'mild', with residual CFTR function, if patients had at least one mutation from class IV or V and unknown if both mutations were unknown or 1 was class I or II and 1 unknown.

* $p = 0.04$ comparing NTM positive and NTM negative subjects and $p = 0.25$ comparing *M. abscessus* positive and negative subjects for mutation severity; subjects with unknown mutation severity were excluded from the analysis.

Ainsi, pour Bar-On et ses collègues, le fait d'avoir une mutation du gène *CFTR* sévère semble être un facteur de risque d'acquisition de MNT. Cependant, d'autres études (Olivier *et al.* (105), Roux *et al.* (87)) n'identifient pas le génotype *CFTR* comme un facteur de risque de MNT. De même, dans l'étude de Levy *et al.* (97), aucune corrélation n'a été faite entre le profil de mutation du gène *CFTR* et l'infection à MNT.

III.2.4 Le statut immunitaire

L'immunosuppression est connue pour être un facteur de risque d'acquisition de MNT (142). Cependant, il n'existe aucune preuve d'une défense immunitaire antibactérienne défectueuse chez les patients MV (39). En revanche, d'après Becker *et al.* (146), un déficit en

interleukine (IL)-17 spécifique de *M. abscessus* pourrait jouer un rôle important dans la promotion des infections respiratoires à MNT chez les patient MV.

De plus, l'altération de la réponse immune associée à l'ABPA crée un milieu favorable au développement des MNT (88). En effet, l'ABPA est associée à une augmentation de la réponse des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (TH2) et à des taux élevés d'IL-4, IL-5 et IL-10. L'IL-10 diminue la sécrétion des lymphocytes T auxiliaires de type 1 (TH1) et de cytokines comme l'interféron (IFN)- γ , l'IL-2 et le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) (147). Or, les lymphocytes TH1, l'IFN- γ et le TNF sont nécessaires à l'éradication de *M. abscessus* et des MCL pathogènes (148,149).

III.2.5 Les paramètres cliniques du patient

III.2.5.1 L'atteinte et la fonction pulmonaires

L'atteinte pulmonaire due à la MV est un facteur de risque d'infection à MNT (150). L'atteinte pulmonaire structurelle sous-jacente, la clairance mucociliaire altérée et l'inflammation des voies respiratoires sont autant de raisons pouvant expliquer la prévalence des MNT chez ces patients (99), au même titre que d'autres bactéries. Il est également possible que les patients MV soient prédisposés aux IP-MNT à cause des sécrétions bronchiques anormalement visqueuses et épaisses, et du fait de la dilatation des bronches (39).

En comparaison aux patients dont les cultures sont négatives aux MNT, les patients porteurs de mycobactéries atypiques présentent plus d'épisodes d'hémoptysies (23,8 % vs 8,3 % des témoins) et un volume expiratoire forcé en une seconde (*forced expiratory volume in one second*, FEV1) significativement plus faible (56,7 L/s vs 71,2 L/s) (97). Le déclin en pourcentage de la valeur de FEV1 est plus important chez les patients infectés chroniquement aux MNT que chez ceux qui ne sont pas atteints. Selon Esther *et al.* (101), ce déclin est davantage marqué chez les patients chroniquement infectés par *M. abscessus*. A noter que dans leur publication, ces auteurs désignent sous le nom de *M. abscessus*, *M. abscessus* subsp. *abscessus* et *M. abscessus* subsp. *massiliense*.

Le lien entre IP-MNT et déclin de la fonction pulmonaire a été rapporté à plusieurs reprises (151). Cependant, l'étude prospective d'Olivier *et al.* (105) portant sur 986 patients n'abonde pas dans ce sens ; au contraire, ces derniers ont conclu qu'une meilleure fonction respiratoire constituait un facteur de risque d'acquisition de MNT. Cette idée n'a néanmoins

pas été confirmée par les autres études qui concluent à une absence de différence significative entre les groupes MNT-positifs et MNT-négatifs concernant la FEV1 (87,141,142) ou à une FEV1 diminuée (97,101).

Si un lien existe entre MNT et déclin de la FEV1, une question reste en suspens : les infections à MNT sont-elles la conséquence ou la cause de la dégradation de la santé pulmonaire ? Pour Esther *et al.* ce sont plutôt les MNT qui causent le déclin de la FEV1 (101).

III.2.5.2 La fonction pancréatique

III.2.5.2.1 L'insuffisance pancréatique

En 2008 dans l'étude de Bar-On *et al.* (109), les patients MNT-positifs étaient significativement plus atteints d'insuffisance pancréatique (15/17 patients soit 88,2 %) que les patients MNT-négatifs (43/73 patients soit 58,9 %). L'insuffisance pancréatique pourrait donc constituer un facteur de risque d'acquisition de MNT. En revanche, Levy (97), Radhakrishnan (141), Torrens (89) et leurs équipes respectives n'ont pas identifié l'insuffisance pancréatique comme favorisant les infections à MNT puisqu'aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes MNT-positifs et MNT-négatifs.

III.2.5.2.2 Le diabète

Dans l'étude d'Esther *et al.* (101), chez les enfants de 18 ans et moins, le taux de diabète dû à la MV est significativement plus élevé chez les enfants ayant une infection chronique à MNT que chez ceux n'étant pas atteints. De plus, Qvist et ses collègues (108) ont montré que la population MV porteuse de MNT était plus susceptible d'avoir un diabète que la population MNT-négative. Il est donc possible que le diabète soit un facteur de risque d'acquisition de MNT. Cependant, pour Levy *et al.* (97) ainsi que Torrens *et al.* (142), cette hypothèse semble non fondée.

III.2.5.3 La dénutrition

Esther *et al.* (101) ont mis en évidence que les patients atteints d'infection chronique à *M. abscessus* sont significativement plus dénutris que ceux qui n'ont pas d'infection à MNT. Ils n'ont cependant pas retrouvé une telle différence en termes de dénutrition chez les patients atteints d'infections chroniques à MNT autre que *M. abscessus*. Selon eux, la dénutrition peut aussi bien être un facteur de risque qu'une conséquence de l'infection à MNT (101), et des

études restent nécessaires pour déterminer si la dénutrition est la cause ou la conséquence d'une infection à MNT.

Selon Coolen *et al.* (152), un Indice de Masse Corporelle (IMC) faible (< 18) est un facteur de risque d'isolement de MNT. Or, un IMC inférieur à 18,5 chez un adulte et inférieur ou égal à 21 chez une personne de plus de 70 ans est un signe de dénutrition (153).

Torrens *et al.* (142) n'ont, quant à eux, retrouvé aucune différence entre les patients porteurs de MNT ou non.

III.2.5.4 L'aspergillose bronchopulmonaire allergique

Dans l'étude de Bar-On *et al.* (109), l'ABPA est significativement plus présente chez les patients MNT-positifs (4/17 ; 23,5 %) que chez les patients MNT-négatifs (2/73 ; 2,7 %). De plus, Catherinot *et al.* (95) soutiennent que le MABSC peut être associé à une ABPA. Ces résultats vont dans le même sens que les conclusions de Mussaffi *et al.* (147), Viviani *et al.* (116) et Cavalli *et al.* (118) pour qui l'ABPA est un facteur de risque d'IP-MNT.

Les facteurs de risque liés au profil et aux paramètres cliniques du patient MV sont variables entre les études. Il s'avère donc compliquer de les identifier de façon certaine. Néanmoins, le **Tableau 15** récapitule les facteurs de risque prouvés et potentiels, identifiés dans les études.

Tableau 15 : Facteurs de risque prouvés et potentiels d'acquisition de mycobactéries non tuberculeuses, en lien avec le profil et les paramètres cliniques des patients atteints de mucoviscidose.

Facteurs de risque prouvés	Facteurs de risque potentiels
Age plus élevé des patients Dénutrition / IMC $< 18,5$ Atteinte pulmonaire ABPA	Mutation du gène <i>CFTR</i> Déficit en IL-17 Fonction pulmonaire diminuée (FEV1) Insuffisance pancréatique Diabète

De plus, les facteurs de risque sont à nuancer selon le type de mycobactéries isolé :

- Le **MAC** infecte davantage les adultes porteurs d'une forme de MV moyennement sévère, qui est par conséquent détectée plus tard. Cette moindre sévérité va de pair avec la consommation moins fréquente d'extraits pancréatiques (pas d'insuffisance pancréatique exocrine) (95)
- Le **MABSC** tend à infecter les enfants et les adolescents atteints d'une forme sévère de MV

(génotype $\Delta F508/\Delta F508$ et consommation d'extraits pancréatiques plus fréquents, valeur de FEV1 plus faible, traitements antibiotiques par voie IV plus fréquents, séjours à l'hôpital plus long l'année précédant l'inclusion) (95).

En outre, il semble exister un lien entre les marqueurs de sévérité de la MV (une faible FEV1, des hémoptysies, une fréquence plus élevée de *P. aeruginosa* et d'*Aspergillus* spp., des hospitalisations plus longues, une exposition plus importante aux ATB par voie IV, à l'azithromycine et à l'ibuprofène (97)) et les IP-MNT (72,109). Il est cependant difficile d'affirmer que la sévérité de la MV est un facteur de risque d'acquisition de MNT. En effet, la sévérité de la maladie peut créer des conditions favorables au développement de MNT, mais ces bactéries peuvent être responsables de la dégradation clinique des patients (97).

Enfin, d'autres facteurs de risque identifiés ne sont pas propres à la population MV. Le tabagisme, l'alcoolisme et l'exposition professionnelle aux poussières sont des facteurs de risque modifiables (102). Il existe également des facteurs de risque non modifiables tels que l'hétérozygotie du gène *CFTR* et le déficit en α -1-antitrypsine (154). A noter que les personnes identifiées comme à risque de développer une infection à MNT en dehors de la MV sont les femmes âgées avec un faible IMC, en particulier les caucasiennes (123).

III.2.6 Les expositions médicamenteuses

Le nombre croissant d'isollements de mycobactéries atypiques, en particulier celles du MABSC, chez les patients MV depuis les années 1990 va de pair avec le développement et l'utilisation intensive des « nouvelles » thérapies, correspondant à l'inhalation d'ATB, de corticoïdes et de dornase alpha, et aux traitements au long cours par azithromycine à faible dose (155). Il paraît donc logique de se demander si l'exposition à des médicaments peut constituer un facteur de risque d'acquisition de MNT chez les patients MV.

III.2.6.1 Les antibiotiques

L'utilisation plus intense des ATB peut expliquer la fréquence augmentée des MNT dans la MV (95). L'emploi croissant des thérapies antimicrobiennes par voie IV semble offrir un terrain idéal pour les infections au MABSC. L'isolement plus fréquent d'*Aspergillus* spp. résistant aux ATB, chez les porteurs du MABSC corrobore cette hypothèse. Il n'est cependant pas possible d'exclure la possibilité que l'utilisation plus fréquente des ATB en IV ne soit pas la cause mais la conséquence d'une infection à MNT (95).

Torrens *et al.* (142) ont montré que le fait de subir deux fois plus de cures d'ATB était un facteur de risque d'acquisition de MNT, mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les autres travaux (97,105).

III.2.6.2 Les traitements affectant l'immunité

L'administration au long cours de traitements pouvant affecter l'immunité de l'organisme peut expliquer la fréquence augmentée des MNT dans la MV puisque le statut immunitaire de l'hôte a son importance dans la défense mycobactérienne (144).

III.2.6.2.1 Les corticoïdes

Mussaffi *et al.* (147) ont montré que la prise de corticoïdes par voie systémique, pour une ABPA, entre autres, était un facteur de risque d'infection à MNT. Plus récemment, Cavalli *et al.* (2017) (118) sont parvenus aux mêmes conclusions.

De plus, la méta-analyse de Bricca *et al.* (2017) (156), incluant 15 études, a permis de démontrer que la prise de corticoïdes augmentait le risque d'isolement de MNT chez les patients MV. Cette augmentation du risque concernait aussi bien les corticoïdes oraux et inhalés.

En revanche, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant les traitements par corticoïdes oraux ou corticoïdes inhalés dans l'étude de Levy *et al.* (97).

III.2.6.2.2 La dornase alpha

Les polynucléaires neutrophiles, cellules clés de la défense immunitaire des patients MV, libèrent, en cas de stimulation prolongée, des fibres d'ADN associées à des granules protéiques cytotoxiques, appelées NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*). Les fibres d'ADN forment un réseau tridimensionnel ressemblant à un gel (**Figure 17 A, B**). Les NETs peuvent capturer des agents pathogènes et sont considérés bactéricides (**Figure 17 A**) (157). En conditions inflammatoires, une surproduction de NETs survient, à l'origine de lésions tissulaires. Les ADNases, comme la dornase alpha (ou rhDNase), dégradent les fibres d'ADN réduisant ainsi la viscosité des sécrétions (**Figure 17 C**) (157).

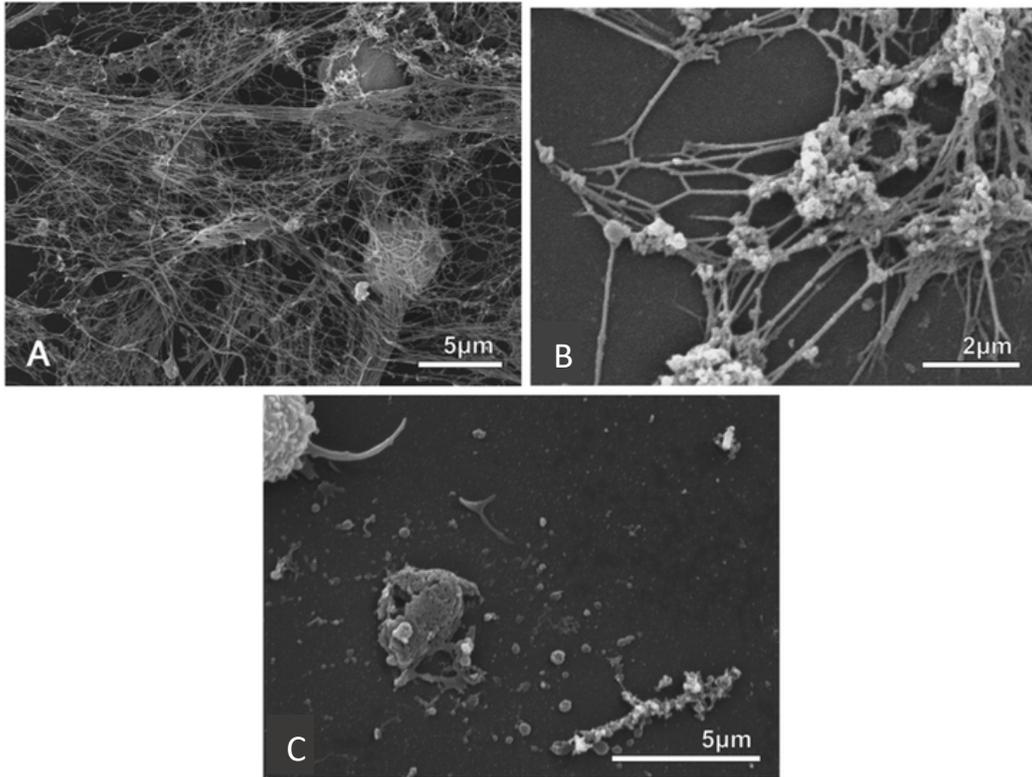


Figure 17 : Visualisation des NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), fibres d'ADN associées à des granules protéiques cytotoxiques, par microscopie électronique à balayage, d'après Manzenreiter *et al.* (157). **A :** réseau tridimensionnel formé par les fibres d'ADN. Des cellules sont piégées dans le gel. **B :** réseau tridimensionnel formé par les fibres d'ADN, associées à des granules protéiques cytotoxiques. **C :** cellules, débris cellulaires et granules protéiques après dégradation des fibres d'ADN par la dornase alpha.

Les souches du MABSC ayant un phénotype Dnd (*DNA degradation*) utilisent les NETs dégradés comme nutriment. La dornase alpha promouvoir ainsi les infections par des souches Dnd-positives et constituerait un facteur de risque pour le développement d'infections à mycobactéries du MABSC Dnd-positives (39). L'hypothèse de Catherinot *et al.* (39) n'a cependant pas été confirmée puisqu'aucune association significative n'a été faite entre le traitement par rhDnase et une infection au MABSC.

III.2.6.2.3 L'azithromycine

L'azithromycine à faible dose au long cours permet une modeste augmentation de la fonction respiratoire, ainsi qu'une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires, de la durée d'hospitalisation et de l'utilisation d'autres ATB (158).

Néanmoins, les études de Levy *et al.* (97) et Renna *et al.* (100) révèlent une relation entre les IP-MNT et un traitement par azithromycine à faible dose au long cours. Selon eux l'azithromycine pourrait prédisposer les patients MV aux infections à MNT.

L'effet anti-inflammatoire de l'azithromycine nuit à la réponse immunitaire de l'hôte contre les mycobactéries (100). L'azithromycine bloque l'autophagie, empêchant ainsi la dégradation lysosomale des autophagosomes et des phagosomes. Elle empêche la dégradation des mycobactéries par les macrophages. Après traitement par azithromycine il a ainsi été démontré par Renna *et al.* (100) une alcalinisation du phagosome mycobactérien, à un pH inhibant la plupart des protéases lysosomales. Ceci contribue à l'effet anti-inflammatoire observé cliniquement mais affecte la mort intracellulaire des mycobactéries et promeut les infections chroniques à MNT. Les auteurs ont montré que le traitement par azithromycine était associé à une infection respiratoire chronique à *M. abscessus* dans leur modèle murin (100).

Contrairement à Levy, Renna et leurs collègues, d'autres auteurs (Coolen *et al.* (152), Binder *et al.* (159)) considèrent l'azithromycine comme un facteur protecteur des IP-MNT. En revanche, l'étude de Catherinot *et al.* (39) n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative.

Du fait des divergences entre les études, le lien entre macrolide au long cours et IP-MNT reste à éclaircir (99).

III.2.7 Interactions entre mycobactéries atypiques et autres pathogènes pulmonaires

Le **Tableau 16** présente les associations positives ou négatives entre MNT et pathogènes respiratoires recensées dans la littérature, concernant les patients MV. La présence d'*Aspergillus* spp. ou de *Stenotrophomonas maltophilia* au niveau pulmonaire semble constituer un facteur de risque d'acquisition de MNT. En revanche, les résultats divergent pour *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

Tableau 16 : Interactions entre les mycobactéries non tuberculeuses et les pathogènes respiratoires rencontrés dans la mucoviscidose.

		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Levy <i>et al.</i> , 2008 Bar-On <i>et al.</i> , 2015	Olivier <i>et al.</i> , 2003 Esther <i>et al.</i> , 2010
<i>Staphylococcus aureus</i>	Olivier <i>et al.</i> , 2003 Cavalli <i>et al.</i> , 2017 Bricca <i>et al.</i> , 2017	Levy <i>et al.</i> , 2008
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Levy <i>et al.</i> , 2008 (<i>M. abscessus</i>) Esther <i>et al.</i> , 2010 Viviani <i>et al.</i> , 2016	
<i>Aspergillus</i>	Levy <i>et al.</i> , 2008 Esther <i>et al.</i> , 2010 Bar-On <i>et al.</i> , 2015 Coolen <i>et al.</i> , 2015 Bricca <i>et al.</i> , 2017	

Si des interactions semblent exister entre pathogènes, il faut néanmoins souligner que plusieurs études n'ont pas trouvé de lien entre colonisation bactérienne et isolement de MNT (87,97,142).

IV Symptomatologie des infections pulmonaires à mycobactérie atypique chez les patients MV

IV.1 Symptômes

Les mycobactéries atypiques peuvent causer des infections symptomatiques ou non. Il n'a pas été démontré que la forme asymptomatique pouvait mener à une infection latente capable de se réactiver, à l'instar de *M. tuberculosis* (72).

Les symptômes d'une IP-MNT sont variables et non-spécifiques. Classiquement les patients présentent une toux chronique ou récidivante. Ils peuvent également présenter asthénie, malaise, dyspnée, expectorations, fièvre, sueurs nocturnes, hémoptysies, douleurs thoraciques et perte de poids (72). Une IP-MNT est à envisager chez les patients montrant une détérioration respiratoire (essoufflement, toux accentuée et production de crachats) et/ou ayant une fonction pulmonaire déclinante qui ne répond pas aux ATB ciblant les bactéries conventionnelles de la

MV (65). Le tableau clinique devient de plus en plus bruyant au fur et à mesure de l'avancement de l'infection (72).

IV.2 Pronostic et évolution

IV.2.1 Selon la forme clinique

Les complexes *avium* et *abscessus* sont responsables de deux manifestations cliniques distinctes : la forme fibrocavitaire et la forme bronchiectasique nodulaire (70). L'aspect clinique de ces deux formes sera décrit dans le chapitre V.

IV.2.1.1 Forme fibrocavitaire

La forme fibrocavitaire est la présentation traditionnelle de l'IP-MNT. En l'absence de traitement, la forme cavitaire est généralement progressive, en un à deux ans, et peut aboutir à une destruction pulmonaire étendue ainsi qu'à une insuffisance respiratoire (72).

IV.2.1.2 Forme nodulaire/bronchiectasique

La forme nodulaire a une progression plus lente et nécessite un suivi sur plusieurs mois voire plusieurs années pour mettre en évidence des symptômes ou des anomalies radiologiques. Bien que plutôt asymptomatique et moins sévère que la forme cavitaire, elle peut mener au décès (70,121,161).

IV.2.2 Selon la mycobactérie atypique

La sévérité des infections mycobactériennes dépend à la fois de la sévérité de l'infection elle-même et de la sévérité de la MV (95). Le développement et la progression des IP-MNT sont fonction de la virulence de la bactérie et des capacités de défense de l'hôte (160). Le haut degré de virulence du MABSC chez les patients MV peut ainsi expliquer la différence de gravité entre les infections à MAC et celles à MABSC (95).

IV.2.2.1 Complexe *avium*

Selon Catherinot *et al.* (95), les infections respiratoires à MAC ont peu ou pas de conséquences sur la santé des patients MV. Qvist *et al.* (162) ont également mis en évidence

que la fonction pulmonaire était peu affectée par ces infections, même si un déclin reste possible (101).

Au sein du complexe *avium*, les patients infectés par *M. intracellulare* au niveau pulmonaire présentent une pathologie plus sévère et plus avancée au moment de diagnostic et ils ont un pronostic plus sombre que les patients infectés par *M. avium* en termes de progression de la maladie et de réponse au traitement (77).

IV.2.2.2 Complexe *abscessus*

Le pronostic d'une maladie mycobactérienne à *M. abscessus* déclarée est peu favorable. De plus, les infections à *M. abscessus* sont particulièrement sévères en cas de MV. Elles sont associées à un déclin de la fonction pulmonaire (101,162) et sont plus souvent mortelles (62). Les patients MV ont ainsi plus de risques de présenter une infection rapidement progressive et fulminante (72).

L'étude scandinave de Qvist *et al.* (108) montre combien le pronostic des infections à *M. abscessus* est sombre chez les patients MV, par rapport à d'autres MNT. En effet, moins d'un tiers des patients ayant des cultures à MABSC positives à répétition a enrayé l'infection tandis qu'un quart a subi une transplantation pulmonaire ou est décédé, et ce malgré un traitement. De même, dans l'étude de Bar-On *et al.* (109), 4/11 patients (36 %) infectés par *M. abscessus* contre 5/6 patients (83 %) infectés par une autre MNT sont parvenus à une conversion des expectorations.

Par ailleurs, les infections respiratoires à MABSC sont très hétérogènes sur le plan clinique. En effet, elles vont d'une forme complètement asymptomatique à une forme fulminante chez certains patients (39). Le complexe *abscessus* peut également causer des infections pulmonaires disséminées et parfois fatales chez les candidats à une transplantation pulmonaire (163,164). Cependant, en général, *M. abscessus* cause une infection pulmonaire chronique comprenant deux phases : la phase de latence infraclinique, où les recherches de *M. abscessus* sont souvent positives, et la phase de l'infection mycobactérienne déclarée, où la charge bactérienne est importante. Ainsi, les signes d'infection pulmonaire peuvent apparaître plus de dix ans après la mise en évidence de la mycobactérie (62). L'infection respiratoire évolue ensuite vers le développement de lésions granulomateuses pseudotuberculeuses dans lesquelles sont retrouvées des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinuclées (62).

De plus, une infection à *M. abscessus* dure plus longtemps que pour les autres MNT, et ce malgré un traitement. Dans l'étude de Bar-On *et al.* (109), la durée d'une infection à *M. abscessus* était comprise entre 1 et 118 mois (médiane : 10,5 mois) alors qu'elle allait de 1 à 70 mois (médiane : 1 mois) pour les autres MNT (**Figure 18**).

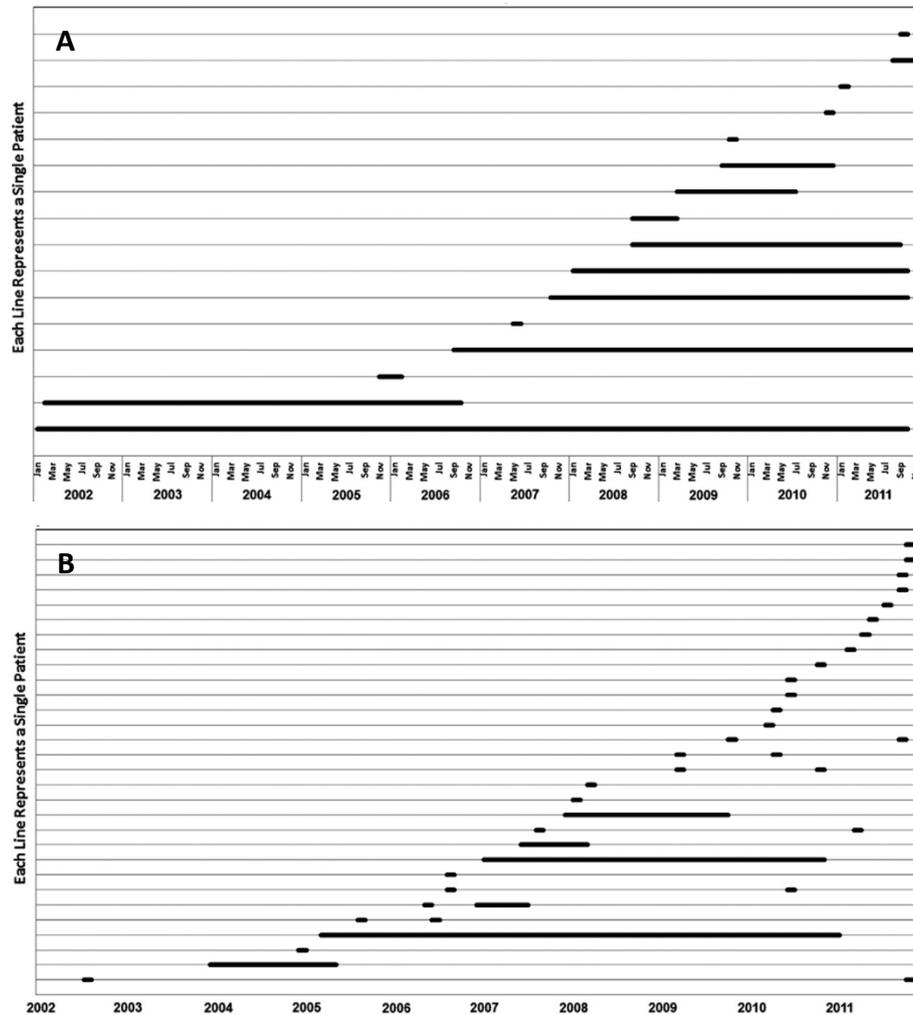


Figure 18 : Frise chronologique représentant la durée d'une infection à mycobactérie atypique, d'après Bar-On *et al.* (109).
A : Durée d'une infection à *Mycobacterium abscessus*. **B** : Durée d'une infection à mycobactérie atypique autre que *Mycobacterium abscessus*. Chaque ligne horizontale représente un patient. Les lignes épaisses représentent des épisodes d'infections. Les lignes les plus courtes indiquent une seule culture positive.

V Diagnostic des infections respiratoires à mycobactérie atypique

V.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique d'une IP-MNT repose sur l'observation des symptômes exposés précédemment.

Dans un contexte de MV, le diagnostic est plus compliqué car les symptômes peuvent aussi bien être dus à la maladie sous-jacente qu'à d'autres microorganismes comme *P. aeruginosa* et *S. aureus* (72). De plus, les IP-MNT produisent des symptômes similaires à ceux causés par une bronchiectasie et une colonisation persistante des voies respiratoires chez les patients MV (137).

V.2 Diagnostic par imagerie

Les caractéristiques radiologiques d'une IP-MNT diffèrent selon la forme de la pathologie. On distingue, comme nous l'avons vu, la forme principalement fibrocavitaire, également retrouvée dans la tuberculose, de la forme nodulaire/bronchiectasique (62,72).

Dans un contexte de MV, une radiographie pulmonaire à la recherche d'une infection à MNT est inutile. La tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) thoracique est à privilégier. Cette technique permet d'observer des nodules inflammatoires, le signe de l'arbre en bourgeons, des opacités excavées et une cavitation pulmonaire. L'épanchement pleural et les adénopathies médiastinales sont plus rarement observées (61,72,154,165). Ces transformations pulmonaires ne sont cependant pas spécifiques d'une IP-MNT chez les patients MV, d'où l'importance du diagnostic différentiel (65).

V.2.1 Forme fibrocavitaire

Les images de lésions cavitaires (**Figure 19**) sont superposables à celles observées en cas de tuberculose pulmonaire, d'autant plus s'il s'agit d'une infection à MAC du lobe supérieur (72,166). La forme cavitaire des IP-MNT peut être diagnostiquée par simple radiographie

thoracique, bien que la TDM-HR soit privilégiée. Elle n'a pas de caractéristique particulière permettant de la différencier d'une tuberculose pulmonaire (61,72).



Figure 19 : Radiographie thoracique. Lésion cavitaire lobaire supérieure droite d'une patiente avec une infection à *Mycobacterium kansasii*, d'après Andréjak *et al.* (61).

V.2.2 Forme nodulaire/bronchiectasique

Pour les lésions nodulaires ou sur bronchiectasies, seule la TDM-HR permet de visualiser correctement les différentes lésions (61) (**Figure 20**). Le scanner met en évidence des lésions bronchiectasiques dans les lobes pulmonaires moyens et inférieurs, généralement associées à des micronodules multiples de moins de 5 mm (61,72). La MV elle-même peut donner des images nodulaires, ce qui accroît les difficultés diagnostiques des IP-MNT (62). Cependant, dans la MV, les nodules associés à la bronchiectasie se trouvent au niveau des lobes pulmonaires supérieurs. Il est donc possible de différencier une atteinte pulmonaire d'origine mycobactérienne d'une atteinte mucoviscidose (137).

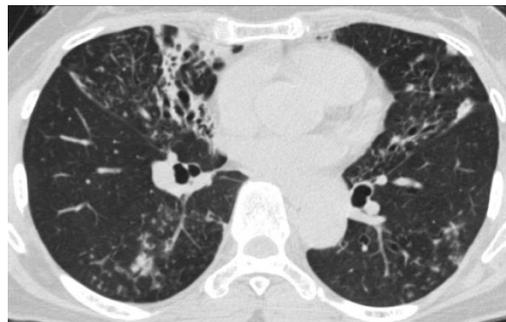


Figure 20 : Tomodensitométrie thoracique haute résolution. Forme nodulaire bronchiectasique d'une infection pulmonaire à *Mycobacterium intracellulare* chez une patiente de 70 ans. (167)

V.2.3 Diagnostic différentiel

Les IP-MNT ressemblent à d'autres pathologies. Comme évoqué précédemment, les transformations pulmonaires observées sur les radiographies ou au scanner ne sont pas

spécifiques des infections à MNT. Un diagnostic différentiel s'impose donc. Avant de poser le diagnostic d'IP-MNT, il convient ainsi d'éliminer une tuberculose causée par le complexe *M. tuberculosis*, un cancer pulmonaire (72), une infection due à un autre pathogène plus connu dans la MV, une mauvaise clairance muociliaire et une ABPA (65).

V.3 Diagnostic microbiologique

Un diagnostic à partir des caractéristiques cliniques et radiologiques n'est pas suffisant pour initier un traitement et doit être complété par l'isolement de MNT en culture (72).

V.3.1 Prélèvements

V.3.1.1 Recommandations et précautions

Avant de collecter tout échantillon, il faut arrêter tout médicament pouvant compromettre la culture de MNT (65). L'utilisation d'ATB (macrolides, fluoroquinolones, aminoglycosides, cotrimoxazole, linézolide et doxycycline) doit être limitée pendant la phase de diagnostic puisque ces derniers peuvent affecter la détection des MNT (72). A titre d'exemple, pour l'azithromycine, il faut attendre deux semaines ou plus avant que la molécule ne soit éliminée de l'organisme (en raison de son accumulation au sein des phagocytes) (65).

De plus, il est important d'éviter les sources de contamination des échantillons pour poser un diagnostic fiable. Des précautions de routine sont prises pour collecter les échantillons. Par exemple, les récipients amenés à recevoir un échantillon se doivent d'être stériles, étanches et approuvés par les laboratoires (72).

Enfin, pour établir un diagnostic fiable, il faut prélever au moins trois échantillons, tôt le matin, à des dates différentes (72). En pratique, cette recommandation est difficile à suivre pour les patients MV souvent non hospitalisés, car elle impose au patient de revenir trois fois.

V.3.1.2 Modes de prélèvement

La fondation américaine de la mucoviscidose (*Cystic Fibrosis Foundation*, CFF) et l'ECFS recommandent, pour les MNT, que le prélèvement des échantillons se fasse par expectoration spontanée ou induite, par aspiration bronchique ou par LBA (65).

Les crachats émis spontanément sont le mode de recueil de première intention. En effet, ils sont faciles à obtenir et reflètent bien la flore des voies aériennes des patients (168).

Les expectorations induites, réservées aux patients qui ne sont pas capables d'expectorer spontanément, constituent une méthode diagnostique efficace en cas de tuberculose mais aucune donnée similaire n'est disponible pour les IP-MNT. Dans la MV, cette technique est bien tolérée et elle permet d'obtenir des prélèvements provenant des voies aériennes inférieures et peu contaminés par la salive (168).

S'il n'est pas possible d'obtenir une expectoration en vue d'un ECBC, une bronchoscopie (ou fibroscopie bronchique) peut s'avérer nécessaire afin de récupérer le liquide injecté par aspiration (72). Il est alors souhaitable de réaliser un ECBC post-fibroscopie (61). Deux méthodes sont possibles, à savoir le LBA et la fibro-aspiration bronchique dirigée :

- Le LBA est un examen invasif nécessitant une sédation ou une anesthésie générale (169). Le fibroscope permet de guider l'embout injectant du sérum physiologique (50 à 150 mL) dans les bronches (168). Puisque tout le liquide injecté n'est pas aspiré, ce prélèvement ne permet pas toujours d'isoler la bactérie responsable de l'infection pulmonaire.
- L'aspiration bronchique consiste à visualiser la muqueuse respiratoire, grâce au fibroscope, afin de réaliser un prélèvement ciblé sur la muqueuse lésée. Seule une petite quantité de sérum physiologique est injectée. Le fait d'aspirer le liquide injecté au niveau de la lésion permet de s'assurer d'isoler la bactérie à l'origine de l'infection. Cette technique a également une meilleure sensibilité et est moins susceptible d'être contaminée par la flore buccale que l'ECBC (61,72).

Les techniques de l'écouvillonnage oropharyngé et de la biopsie transbronchique (sous fibroscopie) ne sont pas recommandées. La première ne fournit pas suffisamment de matière pour la mise en culture, la seconde présente des risques importants de saignement et de pneumothorax (65). Néanmoins, la biopsie pulmonaire (chirurgicale ou bronchoscopique/sous bronchoscopie) est nécessaire chez les patients pour qui les analyses microbiologiques et radiologiques n'ont pas permis de poser le diagnostic et chez ceux pour qui la présence d'un autre pathogène cause des anomalies radiographiques (72).

Pour la majorité des patients le diagnostic se fait sans bronchoscopie ou biopsie pulmonaire (72). Le choix du mode de prélèvement se fait dans cet ordre :

- 1) expectoration spontanée
- 2) expectoration induite
- 3) fibro-aspiration bronchique dirigée
- 4) LBA
- 5) biopsie pulmonaire

Une fois prélevés, les échantillons sont traités en vue d'un examen microscopique et d'une mise en culture (65).

V.3.2 Traitement des échantillons prélevés

Le traitement des échantillons consiste en une fluidification suivie d'une décontamination. Cette étape est indispensable pour une détection basée sur la culture des MNT (65).

V.3.2.1 Fluidification

La fluidification permet de libérer les bactéries contenues dans le mucus et les cellules (170). Le fluidifiant utilisé pour homogénéiser l'échantillon est le N-acétyl L-cystéine (NALC).

V.3.2.2 Décontamination

Une décontamination adéquate des échantillons respiratoires est indispensable à la détection des MNT basée sur la mise en culture. Elle permet d'éliminer bactéries conventionnelles/commensales et champignons, grâce à la soude (NaOH), l'acide oxalique (OxA) et/ou la chlorhexidine. Cette étape peut se conclure par un échec dans un contexte de MV, en raison de l'importante présence de *P. aeruginosa* et d'autres pathogènes (62,65,171).

V.3.2.3 Protocoles

Il existe plusieurs protocoles pour traiter les échantillons : la méthode Kubica (NALC-NaOH), le double traitement (NALC-NaOH + OxA), les approches en deux étapes (NALC-NaOH puis OxA, ou NALC-NaOH puis NALC-NaOH + OxA), la décontamination par la chlorhexidine, etc. (171–173).

La CFF et l'ECFS recommandent d'utiliser la méthode standard NALC (0,5 %)-NaOH (2 %) pour décontaminer les échantillons respiratoires. Puis, en cas de présence de bactéries à Gram négatif (*P. aeruginosa* notamment) malgré la décontamination standard, les échantillons doivent être traités à l'OxA (5 %) (65). Cependant, ce protocole s'avère difficile à réaliser en pratique car il impose une mise en culture de l'échantillon et l'attente des résultats pour déterminer si une décontamination par l'OxA est nécessaire.

Les protocoles de fluidification/décontamination couramment utilisés en pratique (NALC-NaOH, NALC-NaOH + OxA) ont l'inconvénient d'être agressifs et d'abaisser la viabilité des MNT, car ces bactéries, et particulièrement les MCR, sont plus fragiles que *M. tuberculosis* (62,65,72,171,174). Ces méthodes risquent ainsi de mener à des cultures faussement négatives (62,171).

A noter que pour remédier à ce problème de viabilité abaissée des MNT, des essais employant une gélose hautement sélective, appelée *Burkholderia cepacia selective agar* (BCSA), ont été menés en culture solide à partir d'expectorations non traitées (65,175). Ainsi, l'étude de Esther *et al.* (175) a montré une amélioration de la détection des MCR. En effet, celle-ci est passée de 0,7 % en milieu de culture liquide traité selon une méthode standardisée, à 2,8 % en milieu BCSA.

V.3.3 Méthodes de détection des mycobactéries atypiques

V.3.3.1 Examen microscopique des frottis

L'analyse microscopique est le premier examen à réaliser sur les échantillons prélevés. Cet examen microscopique permet un examen direct des bactéries et de la charge bactérienne. De plus, cette méthode permet la détection des cultures faussement négatives par décontamination excessive de l'échantillon ou par croissance démesurée des bactéries conventionnelles (65).

V.3.3.1.1 La coloration

Après fixation de l'échantillon déposé sur la lame, vient l'étape de la coloration. La coloration de Gram ne permet pas de détecter les mycobactéries (72). En routine, l'examen direct se fait par la méthode du fluorochrome. Classiquement c'est la coloration à l'auramine (jaune/vert fluo sur fond rouge) qui est utilisée (61,72). Néanmoins, à Lyon, la coloration à l'acridine orange (orange sur fond noir) est préférée en raison d'une lecture plus confortable et

plus facile des lames, limitant le risque de faux positif présent avec la coloration à l'auramine. La coloration de Ziehl-Neelsen, moins sensible que la technique du fluorochrome (72), confirme ensuite le résultat par la mise en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) (l'acido-alcool-résistance est caractéristique du genre *Mycobacterium*) (61) (**Figure 21**).

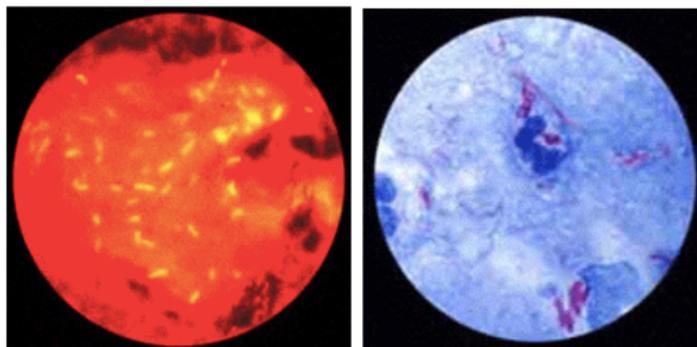


Figure 21 : Bacilles acido-alcool-résistants visualisés par la coloration à l'auramine (gauche) et la coloration de Ziehl-Neelsen (droite). (176)

V.3.3.1.2 L'expression des résultats

Une analyse semi-quantitative des frottis peut s'avérer intéressante pour poser le diagnostic. L'échelle des frottis, visualisés grâce à la coloration, s'étend de 1+ à 4+. Le nombre de bactéries observées au microscope reflète la charge bactérienne de l'échantillon clinique (**Tableau 17**) (72).

Tableau 17 : Expression des résultats de l'examen microscopique, d'après Développement et Santé (177).

Résultat	Nombre de bacilles acido-alcool-résistants observés	
	Coloration de Ziehl-Neelsen (x 1000)	Coloration à l'auramine (x 250)
Absence	0	0
Douteux	1-2 / 200 champs	1-9 / frottis
1+	1-9 / 100 champs	1-9 / 10 champs
2+	1-9 / 10 champs	1-9 / champ
3+	1-9 / champ	10-99 / champ
4+	> 10 / champ	> 100 / champ

Une contamination environnementale n'est que rarement à l'origine d'un frottis faussement positif. En outre, un frottis négatif n'est pas synonyme d'absence de MNT dans l'échantillon, surtout s'il s'agit d'une MCR. En effet, ces MNT sont plus vulnérables à la technique du fluorochrome ; il est possible qu'elles ne conservent pas la coloration à l'auramine après décoloration par l'acide et l'alcool (72).

V.3.3.2 Cultures

V.3.3.2.1 Les techniques de mise en culture

La CFF et l'ECFS recommandent de cultiver les échantillons respiratoires à la fois en milieu solide et en milieu liquide, du fait de leur complémentarité (65). C'est également le cas de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), qui ont publié leurs dernières recommandations sur le diagnostic, le traitement et la prévention des IP-MNT en 2007 (72).

V.3.3.2.1.1 Culture en milieu liquide

La culture en milieu liquide est la technique la plus rapide et la plus sûre pour détecter des mycobactéries (après décontamination, comme nous l'avons vu), tout en utilisant un système de détection de la croissance automatisé (65,72).

Les automates actuellement utilisés pour la culture des mycobactéries sont les systèmes Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson). Ces appareils sont prévus pour accueillir 960 tubes indicateurs de croissance mycobactérienne (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*, MGIT) (Bactec™ MGIT™, Becton Dickinson) (178) (**Figure 22**). Une autre solution consiste à utiliser les tubes Bactec™ MGIT™ seuls pour un usage manuel (179).



Figure 22 : Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson). ©Pascal Fraperie. (173)

Ces milieux liquides emploient une méthode non radiométrique, par opposition au système Bactec™ 460 TB (Becton Dickinson), basé sur la respirométrie radiométrique, qui n'est plus commercialisé (180). Les milieux contiennent un bouillon Middlebrook 7H9 supplémenté en acide oléique, albumine, dextrose et catalase (OADC) et en divers ATB (181). La détection de la croissance est basée sur l'apparition d'une lumière fluorescente (72) (**Figure 23**).

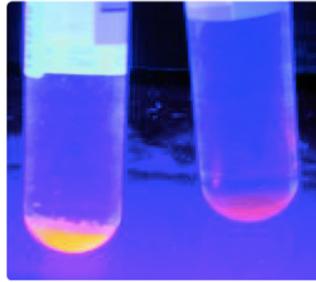


Figure 23 : Lecture de tube MGIT sous une lampe UV à 365 nm. ©Pascal Fraperie. (173)
Résultat positif à gauche (fluorescence orange) et négatif à droite.

Malgré les avantages de la culture en bouillon, celle-ci n'est pas suffisante pour poser le diagnostic (72). D'une part, la contamination bactérienne est facilitée par rapport aux milieux solides et peut être à l'origine d'une croissance bactérienne démesurée (185). D'autre part, les détergents utilisés, comme le Tween-80 ou le Tyloxapol, pour éviter les amas de bactéries, peuvent altérer la capsule des mycobactéries, engendrant une mauvaise détection de ces dernières (58).

V.3.3.2.1.2 Culture en milieu solide

La culture en milieu solide permet l'observation morphologique des colonies, la reconnaissance des infections mixtes (plus d'une espèce de mycobactérie), de connaître les taux de croissance, et l'analyse quantitative des mycobactéries. De plus, cette culture prend le relais quand le milieu liquide est contaminé (72).

La mise en culture des échantillons doit se faire idéalement dans les 24 heures après leur collecte pour optimiser la détection des MNT. Passé ce délai, la viabilité des MNT est réduite par le développement des bactéries conventionnelles. Si le retard est anticipé, la réfrigération des échantillons peut permettre de les préserver (65). C'est pourquoi une réfrigération à 4°C est nécessaire pour les transports jusqu'au laboratoire durant plus d'une heure (72).

Les milieux de culture solide recommandés incluent le milieu à l'œuf de Löwenstein-Jensen, les milieux gélosés de Middlebrook 7H10 et 7H11 et le milieu Coletsos (61,72).

Les milieux diphasiques comme le système Septi-Chek (Becton Dickinson) permettent une meilleure détection des MNT mais ne sont pas des systèmes de détection rapides (72).

Ces dernières années, de nouveaux milieux gélosés ont été validés pour la culture des MNT. Ces milieux ont permis de pallier à la contamination des cultures et à la baisse de viabilité des MNT due à la décontamination des prélèvements. En effet, la sélectivité de ces milieux permet de s'affranchir de l'étape de décontamination préalable à la mise en culture. Comme

évoqué précédemment, Esther *et al.* (175) ont démontré qu'en étendant l'incubation des prélèvements sur BCSA de 5 à 14 jours, il était possible d'augmenter le taux de détection des MNT de 0,7 % à 2,8 %. Plus récemment, Preece *et al.* (182) ont décrit un nouveau milieu de culture sélectif, le milieu RGM, pouvant être utilisé en routine pour isoler les MNT à partir d'expectorations de patients MV. De plus, le milieu RGM s'est montré supérieur au BCSA et aux techniques conventionnelles (milieu Löwenstein-Jensen + MGIT) en termes de sensibilité (183,184). De sensibilité équivalente au système Bactec™ MGIT™ 960, moins contaminé et moins cher, le milieu RGM est un outil simple et pratique pour l'isolement des MNT chez les patients MV (185,186).

Enfin, la gélose Columbia CNA avec 5 % de sang de mouton a récemment été identifiée comme un milieu adéquat pour la détection de MABSC puisque la croissance de *P. aeruginosa* est complètement inhibée. De plus amples études restent encore nécessaires avant que l'utilisation de cette gélose soit validée (187).

V.3.3.2.2 L'incubation des milieux de cultures

La température optimale pour la plupart des cultures de MNT est comprise entre 28°C et 37°C. La majorité des MCL cliniquement significatives croissent bien en isolement primaire entre 35°C et 37°C, à l'exception de certaines souches de *M. chelonae* qui requièrent des températures allant de 28°C à 33°C. Les cultures de MCR ont besoin d'une incubation entre 28°C et 30°C. Ainsi, pour une détection optimale des espèces de MNT, chaque échantillon doit être mis en culture dans deux milieux solides et deux bouillons afin de pouvoir incuber chaque milieu à des températures différentes (72).

Selon la CFF et l'ECFS, l'incubation des cultures de MNT doit durer six semaines au minimum, temps nécessaire à la croissance de la majorité des MNT pathogènes (65). La détection peut être plus précoce avec un système liquide. A noter que la plupart des MNT se multiplie en 2 à 3 semaines en sub-culture et que les MCR peuvent être détectée après 7 jours (72).

V.3.3.2.3 L'observation des cultures

La **Figure 24** donne un exemple des colonies pouvant être observées après incubation sur un milieu de culture.

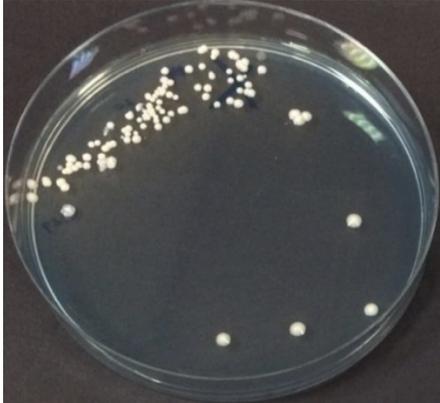
Colonies de <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	Description
	<p>→ Souche lisse de <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i></p> <p>Colonies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - petites - rondes - brillantes
	<p>→ Souche rugueuse de <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i></p> <p>Colonies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - grandes - sèches - cireuses

Figure 24 : Apparence des colonies de *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* sur milieu RGM après 7 jours d'incubation à 30°C, d'après Eltringham *et al.* (185) et Jönsson *et al.* (83).

V.3.3.2.4 L'expression des résultats

Le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recommande une analyse semi-quantitative de nombre de colonies de MNT en milieu solide, les milieux de culture liquide ne permettant pas l'observation des colonies. Le résultat peut aller de 0 à 4+ selon le nombre de colonies observées (72).

V.3.3.3 Analyses de biologie moléculaire (PCR)

La CFF et l'ECFS sont opposées aux méthodes non basées sur la culture pour détecter des MNT dans des échantillons respiratoires. La méthode de détection des MNT par PCR, directement dans les prélèvements, n'a pas été évaluée avec des expectorations de patients MV ; elle ne peut donc pas être utilisée en routine (65).

V.3.3.4 Tests antigéniques

Les tests antigéniques cutanés espèce-spécifiques ont été envisagés. Le problème réside dans le fait que de nombreux épitopes antigéniques sont partagés par différentes espèces de

mycobactéries et sont à l'origine de réactions croisées avec d'autres espèces dont *M. tuberculosis* (72). La spécificité des tests cutanés est donc très faible (137). Dans l'étude de Pinto-Powell *et al.* (188) l'antigène de *M. avium* affichait une bonne sensibilité, bien qu'un tel test ne puisse distinguer un simple isolement d'une vraie infection.

V.3.4 Méthodes d'identification des mycobactéries atypiques

L'identification des isolats de MNT est cliniquement importante puisque chaque espèce a une virulence qui lui est propre et une réponse spécifique aux ATB (65). C'est pour cela qu'une identification jusqu'à l'espèce voire la sous-espèce est fortement recommandée. Cependant, tous les isolats ne nécessiteront pas une identification poussée. C'est le cas des échantillons dont la positivité de la culture n'est pas cliniquement significative (72). De même, pour *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*, l'identification peut s'arrêter au niveau du complexe (65). En revanche, pour le MABSC une identification jusqu'à la sous-espèce peut s'avérer nécessaire (65) parce qu'elle peut permettre de prédire la réponse aux traitements (189) et de mettre en place une thérapie adaptée (190).

V.3.4.1 Tests phénotypiques

Les caractères cultureux constituent le point de départ de l'identification des MNT, en fonction notamment de leur vitesse de croissance et de la pigmentation de leurs colonies (191). La classification de Runyon (192) (**Tableau 6**) permet alors de déterminer le groupe auquel appartient la bactérie. Ensuite, l'identification des espèces au sein des 4 groupes de la classification se fait par la mise en évidence de caractères biochimiques et de sensibilité aux ATB (191) (**Figure 25** et **Tableau 18**).

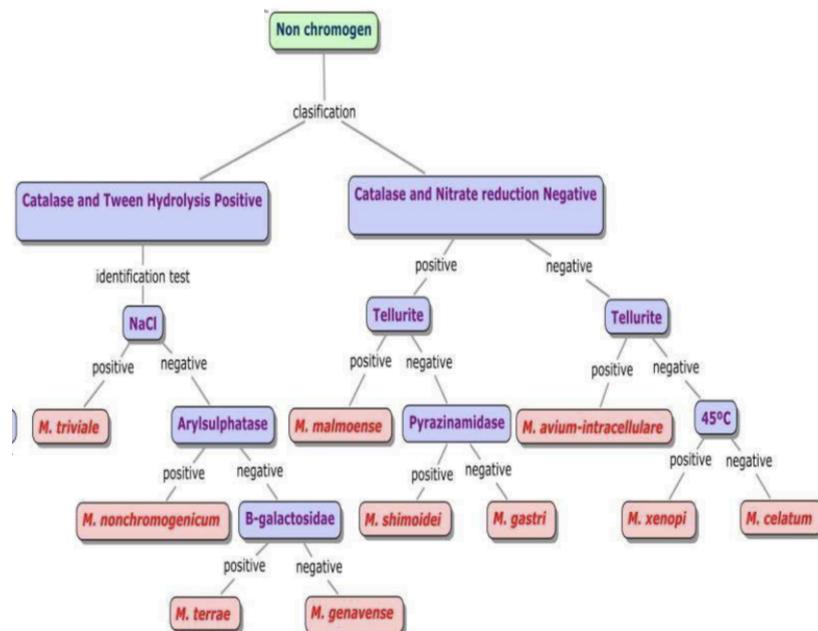


Figure 25 : Identification des principales espèces de mycobactéries appartenant au Groupe III de Runyon grâce à leurs caractéristiques biochimiques, d’après Ribón (191).

Tableau 18 : Caractères distinctifs permettant l’identification des différentes espèces appartenant au Groupe IV de Runyon grâce à leurs caractéristiques biochimiques. (170)

	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. peregrinum</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. mucogenicum</i>
Pigment	-	-	-	-	-
Nitrate réductase	+	+	-	-	-/+
Citrate de fer ammoniacal	+	+	-	-	-
NaCl à 5%	+	+	-	+	-
Arylsulfatase	+	+	+	+	+
Croissance sur :					
Citrate de Na	-	-	+	-	+
Mannitol	-	+	-	-	+
Inositol	-	-	-	-	+
Sorbitol	-	-	-	-	-

D’après le **Tableau 18**, la croissance dans une solution de chlorure de sodium à 5 % ainsi que la croissance sur citrate de sodium permettent de distinguer *M. abscessus* de *M. chelonae*.

Cependant, les techniques phénotypiques sont laborieuses et d’interprétation délicate (193). L’utilisation des analyses biochimiques conventionnelles mène à un retard de diagnostic car elles sont chronophages et augmentent les délais de réponse (72). Elles ne permettent pas toujours de différencier des espèces phénotypiquement proches. Il n’est pas possible par exemple de distinguer *M. avium* et *M. intracellulare* à l’aide des caractères cultureux et des méthodes biochimiques conventionnelles (166). Les sous-espèces du complexe *abscessus* ne sont pas non plus différenciées par ces méthodes.

V.3.4.2 Tests chimiotauxonomiques

V.3.4.2.1 Les tests de sensibilités aux antibiotiques

Les tests de sensibilité aux antibiotiques (TSA) pourraient servir d'outil à l'identification des MNT. Ils sont plus utiles à l'identification des MCR qu'à celle des MCL. Ils fournissent des informations taxonomiques sur les espèces fréquemment rencontrées au sein des MCR, même si les méthodes moléculaires sont indispensables à leur identification définitive. Les tests de sensibilité permettent aussi de différencier le MAC d'autres MCL comme *M. simiae*. La méthode de diffusion en milieu gélosé et celle de la microdilution en milieu liquide sont les techniques employées en taxonomie (91,194). Les TSA seront plus amplement détaillés par la suite.

Parmi les distinctions à relever, notons :

- que le groupe *M. fortuitum* se différencie du groupe *M. chelonae-M. abscessus* par sa sensibilité à la polymyxine B par la diffusion en milieu solide (194). Il en est de même avec les sulfonamides, auxquels appartient l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim. Presque 100 % des bactéries du groupe *M. fortuitum* sont sensibles à cette classe, contrairement aux isolats du groupe *M. chelonae-M. abscessus* qui sont moins de 10 %. De plus, *M. chelonae* et *M. abscessus* sont sensibles à la clarithromycine, contrairement au groupe *M. fortuitum* (189–191).
- que *M. chelonae* se distingue de *M. abscessus* grâce à leurs différences de sensibilité à la céfoxitine et à la tobramycine. *M. chelonae* a des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ pour la céfoxitine et $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ pour la tobramycine. *M. abscessus* a des CMI comprises entre 16 et $64 \mu\text{g/mL}$ pour la céfoxitine et $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ pour la tobramycine (91,194).

V.3.4.2.2 La chromatographie liquide haute performance

L'analyse des acides mycoliques de la paroi des mycobactéries par chromatographie liquide haute performance (CLHP) est une méthode d'identification rapide des MNT. En effet, les résultats sont obtenus en quelques heures, contre plusieurs jours avec les tests biochimiques (197). Cette technique est également facile à réaliser, reproductible et fiable (198). Néanmoins, le coût de l'appareil limite son utilisation. Très peu de laboratoires ont recours à cette technique d'identification, même si elle est utilisée en routine dans des laboratoires de référence (193,194,197).

V.3.4.3 Tests génotypiques

Les méthodes moléculaires ont supplanté les techniques biochimiques conventionnelles en matière d'identification des MNT (65). La CFF et l'ECFS, alors qu'elles rejettent l'utilisation des méthodes moléculaires pour la détection des MNT directement dans les prélèvements, les recommandent pour l'identification de ces bactéries (65). Plusieurs méthodes d'identification moléculaire existent. Certaines sont commercialisées, d'autres réservées à des laboratoires spécialisés.

- **Les systèmes fondés sur le séquençage**, bien qu'ils nécessitent un appareillage lourd, sont les plus largement employés. Le séquençage peut utiliser les gènes *hsp65*, ARN ribosomal (ARNr) 16S, *Its*, *rpoB*, *secA*, *sodA* ou *recA* (170). Il peut se faire sur une seule cible ou être multilocus. Cependant, le séquençage d'un seul gène aboutit à des erreurs d'identification (104), en particulier celui de l'ARNr 16S (121) et du gène *rpoB* (199,200). Un séquençage multilocus semble ainsi plus adapté pour une identification fiable.

- **Les systèmes basés sur l'amplification et l'hybridation sur support solide** sont aussi couramment utilisés. Deux tests sont commercialisés : INNO-LIPA Mycobacteria® v2 (Immunogenics), et GenoType® Mycobacterium (Biocentric) CM (*Common Mycobacteria*) et AS (*Additional Species*). Tous deux utilisent le principe d'hybridation inverse, précédée d'une étape d'amplification par PCR. La région de l'ADN amplifiée code l'espace entre les gènes ribosomiques 16S et 23S (201). Ces méthodes sont fiables (sensibilité respectives : 100 % - 92,6 à 97,9 % - 89,9 à 99,3 % ; spécificités respectives : 92,4 à 94,4 % - 92,4 % - 99,4 %) et fournissent un résultat dans la journée (201–203).

- **La méthode couplant une PCR à une restriction enzymatique** – ou méthode PRA pour *PCR product Restriction Analysis* – est trop lourde pour être utilisée en routine. Elle consiste en l'amplification d'une séquence du gène codant une protéine de choc thermique universelle de 65kD (*hsp65*), suivie d'une double digestion enzymatique grâce aux enzymes *BstEII* puis *HaeIII*. Cette technique peut également être utilisée avec le gène *rpoB* et d'autres enzymes de restriction (*MspI*, *HaeIII*, *BstEII*, *Sau3A1* et *KpnI*). La méthode PRA a l'avantage d'être relativement rapide puisqu'elle permet d'obtenir des résultats en 24 heures (202,204). De plus, elle permet de distinguer de nombreuses MNT non identifiées par les tests phénotypiques ou chimiotaxonomiques (72).

• **Les sondes monospécifiques** ne sont que très peu employées. Le test Accuprobe (Gen-Probe, Biomérieux) fut le premier test de biologie moléculaire développé et commercialisé. Il est basé sur la technique de l'hybridation directe à l'aide de sondes d'ADN complémentaires de cibles d'ARNr 16S (201).

V.3.4.3.1 Identification moléculaire du complexe *avium*

Comme indiqué précédemment, l'identification de *M. intracellulare*, *M. avium* et *M. chimaera* peut se cantonner au complexe *avium* (65). Les souches du MAC peuvent être identifiées jusqu'à l'espèce à l'aide du séquençage de l'ARNr 16S ou du test INNO-LIPA Mycobacteria® (166,201,205). Quant à la distinction des sous-espèces de *M. avium* entre elles, elle passe par l'analyse de séquences d'insertion spécifiques et surtout le séquençage du gène *hsp65*, l'un des « gènes domestiques » de *M. avium*, qui fournit davantage d'information pour l'identification des sous-espèces (76).

V.3.4.3.2 Identification moléculaire du complexe *abscessus*

Le complexe *abscessus* peut être identifié avec le kit GenoType® Mycobacterium CM (170). Cependant, comme évoqué précédemment, l'identification du complexe *abscessus* doit être poussée jusqu'à la sous-espèce (104). Les trois sous-espèces sont difficilement distinguables par le séquençage d'un seul gène car elles possèdent des séquences de gènes communes, obtenues par transfert horizontal de gènes (199,200,206). En revanche, le séquençage multilocus a été utilisé avec les gènes *rpoB*, *hsp65* et *secA* pour différencier les sous-espèces *abscessus*, *massiliense* et *bolletti* (88,206). Roux *et al.* (104) recommandent ainsi de tester au moins deux loci et d'utiliser le séquençage multilocus en cas de résultats discordants.

Par ailleurs, Macheras *et al.* (207) ont développé un procédé pour l'analyse génomique multilocus (*multilocus sequence analysis*, MLSA) du complexe *abscessus* dans lequel le séquençage partiel de sept gènes « domestiques » (*argH*, *cya*, *glpK*, *gnd*, *murC*, *pta* et *purH*) était mis à profit. Les auteurs ont ainsi pu identifier les trois sous-espèces en utilisant cette technique.

Shallom *et al.* (208), quant à eux, proposent une méthode de génotypage basée sur la PCR de quatre paires d'amorces et du gène *erythromycin resistance methylase (erm)*(41), permettant la détection du gène *erm*(41) entier ou tronqué et la mise en évidence d'une résistance inductible à la clarithromycine (détaillée par la suite). Cette méthode permet de

différentier *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* et *M. abscessus* subsp. *bolletii*.

V.3.4.3.3 Typage moléculaire

Le typage moléculaire permet d'aller plus loin dans la différenciation des souches de MNT (209). C'est un outil épidémiologique permettant d'étudier les épidémies en identifiant le lien entre les souches de MNT et en indiquant le mode d'acquisition de la bactérie (contamination environnementale ou transmission interhumaine) (72).

Différentes techniques existent pour faire du typage moléculaire (209) :

- l'électrophorèse en champ pulsé (*pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) : cette méthode est le gold-standard (210), bien qu'elle s'avère laborieuse et complexe ;
- la recherche de répétitions en tandem polymorphes (*variable number tandem repeat*, VNTR) : cette méthode offre une résolution équivalente à la PFGE ;
- le séquençage du génome entier : il a un meilleur pouvoir discriminatoire que la VNTR et est le meilleur outil disponible pour différencier les souches de *M. abscessus* subsp. *abscessus* (211) ;
- le typage par séquençage multilocus (*multilocus sequence typing*, MLST) et le génotypage par séquençage des régions intergéniques (*multispacer sequence typing*, MST) ;
- la *repetitive-sequence-based* PCR (rep-PCR).

V.3.4.4 Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse (*matrix-assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry*, MALDI-TOF MS) s'est montrée prometteuse pour l'identification des MNT (65). Cette technique permet une identification plus facile et plus rapide que les tests phénotypiques conventionnels (212). L'identification par MALDI-TOF MS peut ainsi être faite en quelques minutes par n'importe quel opérateur (213). Elle est également beaucoup plus économique puisqu'elle coûte un euro par échantillon, tandis que le coût est multiplié par 40 avec les autres tests génotypiques. Elle produit aussi moins de déchet (213). La MALDI-TOF MS apparaît comme une sérieuse approche de première ligne pour l'identification des MNT habituellement cultivées en laboratoire (212,213).

Malgré les intérêts que présente la MALDI-TOF MS, celle-ci reste moins utilisée que la biologie moléculaire du fait de son manque de précision et de fiabilité. D'après une récente méta-analyse (2018) (214), cette méthode identifie seulement 71 % des isolats jusqu'à l'espèce, ce qui est insuffisant pour les besoins diagnostiques actuels. De plus, lorsqu'il s'agit d'identifier des espèces proches ou des sous-espèces d'un complexe, les spectres obtenus sont trop ressemblants pour être différenciés, conduisant ainsi à des erreurs d'identification (214).

V.4 Sensibilité et résistance des mycobactéries atypiques aux antibiotiques

Il est recommandé de tester la sensibilité des MNT aux ATB chez les patients MV à cause du risque accru de résistance notamment dû aux traitements antibiotiques à long terme, dirigés contre les pathogènes communs dans la MV (99,141).

V.4.1 Mécanismes de résistance des mycobactéries atypiques aux antibiotiques

La résistance des MNT aux ATB est le résultat d'une interaction entre résistance naturelle et résistance acquise (170).

V.4.1.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle des mycobactéries est conférée par :

- leur paroi cellulaire hautement lipophile, imperméable, comportant un faible nombre de porines et dont le contenu est contrôlé par divers gènes et systèmes (215–217) ;
- une grande diversité de pompes d'efflux (215,216) ;
- des biotransformations par des enzymes cytosoliques (β -lactamases et pénicillines, transférases et aminosides) (91,215,218) ;
- des mécanismes de résistance inductible (gène *erm*(41) et macrolides) (215).

La **Figure 26** donne une vue d'ensemble simplifiée des différents déterminants de la résistance naturelle des MNT aux ATB.

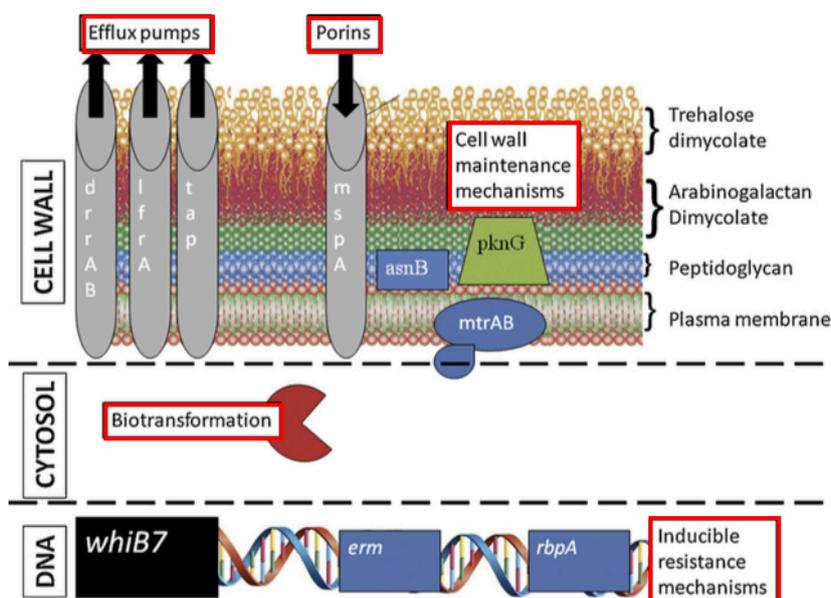


Figure 26 : Vue d'ensemble de la paroi cellulaire mycobactérienne et des déterminants de la résistance aux antibiotiques (encadrés rouges), d'après van Ingen *et al.* (215).

Note : la position des mécanismes de la paroi cellulaire ne reflète pas leur réelle position sur la paroi.

V.4.1.2 Résistance acquise

La résistance acquise par mutations génomiques est un autre mécanisme de résistance non négligeable mis en œuvre par les MNT. Les mutations rencontrées chez les MNT, et plus particulièrement les complexes *avium* et *abscessus*, sont résumées dans le **Tableau 19**.

Tableau 19 : Résistances des mycobactéries atypiques aux antibiotiques acquises par mutations.

Antibiotique ou classe	Mycobactérie	Mutation
Macrolides	MAC <i>M. massiliense</i> et <i>M. abscessus</i> séquévar C28	Position 2058 ou 2059 du gène codant l'ARNr 23S (ou gène <i>rrl</i>)
Macrolides, kétolides, lincosamides et streptogramine B	MAC MABSC	Mutation du gène <i>rrn</i>
Aminosides	MAC MABSC	A1408G, T1406A, C1409T, G1491T dans le gène codant l'ARNr 16S (ou gène <i>rrs</i>)
Aminosides	-	Gène codant la protéine S12 ribosomale (gène <i>rpsL</i>)
Rifamycines	MAC	Gène <i>rpoB</i>
Fluoroquinolones	MABSC	Position 90, 92 ou 96 du gène <i>gyrA</i> Position 492 du gène <i>gyrB</i>
Ethambutol	-	Gène <i>embB</i>
Linézolide	-	Domaine V du gène codant l'ARNr 23S

Pour conclure, les MNT multi-résistantes chez les patients MV sont connues de la littérature scientifique (11,128). Les patients MV seraient plus à risque de développer des

résistances que les individus non-MV (219). Les MNT hautement résistantes isolées des poumons des patients MV peuvent être considérées comme un problème de santé publique dans le sens où les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et les infections potentiellement incurables (11). L'environnement hospitalier serait notamment à l'origine d'une pression sélective des MNT, essentiellement due à l'usage intensif des ATB, qui aurait contribué à la résistance des MNT à de multiples ATB et processus de désinfection (11,220).

V.4.2 Tests de sensibilité aux antibiotiques

V.4.2.1 Vue d'ensemble des différents tests utilisés

V.4.2.1.1 Tests phénotypiques

Les premières recommandations concernant les TSA pour les MNT ont été publiées en 2003 par le CLSI (195). Une actualisation de ces recommandations est parue en 2011 (196). Contrairement à son homologue américain, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) n'a pas publié de recommandation concernant les MNT.

Le gold standard des TSA pour les MNT est la méthode de la microdilution en milieu liquide (195,196). Cependant, d'autres méthodes sont également utilisées de nos jours comme celle de la macrodilution en milieu liquide et l'Epsilon test® (E-test®).

V.4.2.1.1.1 Macrodilution en milieu liquide

La méthode de macrodilution en milieu liquide s'est développée à la fin des années 1970. L'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes contenant l'ATB. Après incubation, la CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'ATB où aucune croissance n'est visible. La détection se fait à l'œil nu ou via l'automate MGIT960, successeur du BacTec 460 (Becton Dickinson, Sparks, MD) (215,221).

V.4.2.1.1.2 Microdilution en milieu liquide

La méthode de microdilution en milieu liquide a vu le jour après celle de la macrodilution (215). Les suspensions bactériennes sont diluées et inoculées dans 96 puits d'une plaque de microtitration (195). Elles peuvent être incubées en milieu Middlebrook 7H9 ou en bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations divalents et enrichi à 10 % du mélange OADC (215).

Cette technique est facile à adopter en pratique courante puisqu'elle est standardisée, reproductible et précise, essentiellement grâce à la disponibilité de milieux commercialisés. Les

résultats sont plus fiables si les variables comme les conditions et la durée d'incubation, la taille de l'inoculum et les milieux sont uniformes entre les différents laboratoires (219). Cela explique notamment pourquoi la turbidité de l'inoculum est standardisée et ajustée à l'aide d'un néphélomètre à McFarland 0,5 (195).

V.4.2.1.1.3 Epsilon test®

L'E-test® a été utilisé pour la première fois sur les mycobactéries au début des années 1990. L'E-test® permet de déterminer la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu de l'ATB à tester et déposée sur une boîte de Pétri ensemencée. Il a été utilisé pour étudier la sensibilité des MNT mais, du fait de sa reproductibilité inférieure à la microdilution pour les MCR et des divergences interlaboratoires dans les CMI de plusieurs ATB, ce test n'est pas une méthode de référence (215,222).

V.4.2.1.2 Méthodes moléculaires

Les méthodes moléculaires consistent en la détection de mutations dans le génome des MNT, conférant une résistance à certains ATB :

- les méthodes espèce-spécifiques sont basées sur le séquençage du gène cible et la comparaison à des souches naïves de la même espèce. Il est ainsi possible de faire une analyse mutationnelle du gène *rrl* codant l'ARNr 23S et du gène *erm* pour évaluer la sensibilité aux macrolides, ou une analyse mutationnelle du gène *rrs* codant l'ARNr 16S pour évaluer la sensibilité aux aminoglycosides (215).
- le test moléculaire GenoType® NTM-DR (Biocentric) permet de détecter efficacement la résistance du MAC, du MABSC et de *M. chelonae* aux macrolides (gènes *erm(41)* et *rrl*) et aux aminosides (gène *rrs*) (223,224). Il est basé sur le même principe que les tests GenoType Mycobacterium CM et AS utilisés pour l'identification des MNT.

V.4.2.2 Limites et précautions

Les TSA sont réalisés dans le but de prédire l'efficacité clinique des antimicrobiens contre les MNT (72). Cependant, le rôle qu'ils jouent dans la prise en charge des patients ayant une infection à MNT (choix du protocole et issue thérapeutique) est source de débat. En effet, pour de nombreuses MNT, les écarts entre sensibilité d'un ATB *in vitro* et activité *in vivo* sont importants. Ceux-ci proviennent d'un manque de validation clinique (215). Il s'avère que peu de données cliniques sont disponibles pour valider les concentrations (CMI et concentrations

critiques) définies en laboratoire et qu'aucune validation n'a été entreprise chez les patients MV. Il existe donc peu de données pour utiliser les tests de sensibilité comme un critère de choix de l'ATB à prescrire. Ainsi, tant que la relation entre sensibilité *in vitro* et réponse clinique au traitement antibiotique ne sera pas comprise, les cliniciens devront garder à l'esprit qu'une infection à MNT ne sera pas forcément éradiquée par le traitement basé sur les résultats des TSA (72).

De plus, ces TSA ne peuvent être réalisés que par des techniciens expérimentés et qualifiés ayant rencontrés suffisamment de MNT pour être capables de reconnaître des problèmes potentiels comme une contamination, une culture mixte, un taux de croissance inhabituel ou des résultats aberrants (91).

Enfin, avant de faire un TSA, il est important de s'assurer de la pertinence clinique des espèces isolées. En effet, la réalisation d'un TSA pour des isolats non pertinents cliniquement est une perte de temps et d'argent, et ses résultats peuvent s'avérer trompeurs et préjudiciables pour la santé du patient (91).

V.4.2.3 Tests de sensibilité du complexe *avium*

V.4.2.3.1 Indications

Les TSA sont indiqués (72,195) :

- chez les patients non précédemment traités pour une infection pulmonaire à MAC, dont les échantillons respiratoires sont cliniquement pertinents (les TSA sont alors réalisés avant l'initiation d'un traitement) ;
- chez les patients précédemment traités par un macrolide ;
- chez les patients ayant développé une bactériémie alors qu'ils suivaient une prophylaxie par macrolide ;
- chez les patients ayant rechuté alors qu'ils étaient traités par macrolide pour une infection respiratoire à MAC.

V.4.2.3.2 Agents antimicrobiens

Il est recommandé de tester la sensibilité du MAC aux macrolides car il existe une bonne corrélation entre le résultat du TSA *in vitro* et la réponse clinique à cette classe d'ATB, et car une résistance aux macrolides est synonyme de pronostic défavorable et de protocole thérapeutique intensifié (65,99). De plus, c'est la clarithromycine qui est utilisée pour tester la

sensibilité aux macrolides car l'azithromycine a une faible solubilité à hautes concentrations et car les résultats obtenus pour la clarithromycine sont prédictifs des CMI de l'azithromycine (91,195).

En outre, l'ATS et l'IDSA (72) ainsi que le CLSI (196) recommandent actuellement de tester la sensibilité du MAC au linézolide et à la moxifloxacine en seconde intention, en cas d'échec du traitement par macrolide.

Par ailleurs, malgré l'absence de recommandations officielles (215), Brown-Elliott *et al.* (225) conseillent de tester la sensibilité des souches du MAC à l'amikacine par microdilution en milieu liquide. Selon eux, cet ATB devrait être testé systématiquement, au même titre que la clarithromycine, du fait de la corrélation adéquate entre la CMI et la réponse au traitement (225).

V.4.2.3.3 Méthodes

La méthode de la macrodilution tout comme celle de la microdilution – en bouillon Mueller-Hinton (pH 7,3 - 7,4) de préférence – sont acceptables et recommandées par le CLSI (72,195). Pour chacune des deux méthodes, une attention particulière doit être portée à la sélection des colonies transparentes, si elles sont présentes, pour la préparation de l'inoculum (195). Ceci s'explique par le fait que le type transparent est résistant aux ATB, contrairement au type opaque, plus sensible (199).

V.4.2.3.4 Résultats et interprétation

L'interprétation des CMI des ATB testés pour évaluer la sensibilité du complexe *avium* est résumée dans le **Tableau 20**. Seule la méthode de microdilution est détaillée puisque c'est le gold standard.

Tableau 20 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices pour le complexe *avium*.

Antibiotique	Méthode (pH)	CMI (en µg/mL) par catégorie		
		Sensible	Intermédiaire	Résistant
Clarithromycine ^a	Microdilution (pH 6,8)	≤ 16	32	≥ 64
	Microdilution (pH 7,3 – 7,4)	≤ 8	16	≥ 32
Linézolide ^{a, b}	Microdilution (pH 7,3 – 7,4)	≤ 8	16	≥ 32
Moxifloxacine ^a	Microdilution (pH 7,3 – 7,4)	≤ 1	2	≥ 4
Amikacine ^c	Microdilution (pH 7,3 – 7,4)	≤ 16	32	≥ 64

^a D'après le CLSI (196)

^b D'après Brown-Elliott *et al.*, 2003 (226)

^c D'après Brown-Elliott *et al.*, 2013 (225)

Les macrolides sont plus actifs dans des conditions légèrement alcalines qu'en milieu acide, d'où des seuils de sensibilité différents selon le pH du milieu (91,195) (**Tableau 20**). Les souches dont la sensibilité à la clarithromycine est intermédiaire étant rares, une confirmation du résultat par un nouveau test est recommandée (72,195). Si le résultat est confirmé, les patients doivent être suivis attentivement par des cultures répétées à cause de la possible émergence d'une résistance aux macrolides (91).

De plus, comme le CLSI le recommande dans le cas de *M. abscessus*, les CMI de l'amikacine supérieures ou égales à 64 µg/mL pour le MAC doivent être confirmées, soit en répétant le test, soit en envoyant les isolats à un laboratoire de référence qualifié et ayant l'expérience des tests de sensibilité du complexe *avium* (225).

V.4.2.3.5 Profil de sensibilité

Il est difficile d'établir le profil de sensibilité du MAC en raison des différences retrouvées entre les études. Par exemple, dans l'étude de Schön et Chryssanthou (227), 15,3 % des souches du MAC étaient sensibles à la moxifloxacine et 13 % au linézolide, contre 50 % dans l'étude de Brown-Elliott *et al.* (91), que ce soit pour la moxifloxacine ou le linézolide. Néanmoins, le MAC semble généralement sensible à la clarithromycine et à l'amikacine (91,227).

V.4.2.4 Tests de sensibilité du complexe *abscessus*

V.4.2.4.1 Indications

Dans le cas du complexe *abscessus*, les TSA sont indiqués pour tous les isolats cliniquement pertinents (195).

V.4.2.4.2 Agents antimicrobiens

La CFF et l'ECFS recommandent de tester la sensibilité du MABSC au minimum à la clarithromycine, la céfoxitine et l'amikacine. Il est préférable, selon eux, de le tester également pour la tigécycline, l'imipénem, la minocycline, la moxifloxacine et le linézolide (65). En revanche, le CLSI ne mentionne pas la tigécycline, il propose la doxycycline ou la minocycline et conseille en plus de tester la ciprofloxacine ainsi que l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (196).

Une résistance à la clarithromycine, et plus généralement aux macrolides, permet de prédire l'échec du traitement, d'où l'intérêt de tester cet ATB. Néanmoins, il faut noter que la sensibilité obtenue *in vitro* n'est généralement par synonyme de réponse thérapeutique. Ce décalage est dû à la mutation du gène *erm(41)*, induisant une résistance aux macrolides en cas d'exposition prolongée à l'ATB, et aux courtes durées des protocoles adéquats en raison de leur toxicité (65,228,229).

V.4.2.4.3 Méthode

Le CLSI recommande la microdilution en bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations divalents et enrichi en OADC pour déterminer la CMI (215).

Une attention particulière doit être portée à la durée d'incubation des milieux :

- d'une part, les CMI obtenues pour la tigécycline, l'imipénem ou le méropénem et les tétracyclines sont invalidées après une incubation prolongée au-delà de cinq jours. L'incubation ne doit donc pas durer plus de cinq jours lorsque ces ATB sont testés (195).
- d'autre part, les CMI de la clarithromycine sont d'abord recherchées après 72 heures d'incubation. Puis, si les souches sont sensibles, les suspensions sont réincubées au moins 14 jours pour s'assurer de l'absence de résistance inductible aux macrolides (mutation du gène *erm(41)*) (91,196).

V.4.2.4.4 Résultats et interprétation

L'interprétation des CMI des ATB testés pour évaluer la sensibilité du complexe *abscessus*, sont résumées dans le **Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du renvoi.**

Tableau 21 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices des antibiotiques testés sur *Mycobacterium abscessus*, d'après le CLSI (196).

Antibiotique	CMI (en µg/mL) par catégorie		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Amikacine	≤ 16	32	≥ 64
Céfoxitine	≤ 16	32-64	≥ 128
Ciprofloxacine	≤ 1	2	≥ 4
Clarithromycine	≤ 2	4	≥ 8
Doxycycline ou minocycline	≤ 1	2-4	≥ 8
Imipénem	≤ 4	8-16	≥ 32
Linézolide	≤ 8	16	≥ 32
Moxifloxacine	≤ 1	2	≥ 4
Triméthoprime/sulfaméthoxazole*	≤ 2/38	-	≥ 4/76

* La CMI représente une inhibition de 80% de la croissance.

Il est à noter que l'interprétation des CMI de la tigécycline n'est pas détaillée dans le **Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du renvoi.** puisque ses concentrations critiques n'ont pas été établies par le CLSI (219).

Comme pour le MAC, les isolats de *M. abscessus* ayant une CMI supérieure ou égale à 64 µg/mL pour l'amikacine doivent être testés à nouveau. Si le résultat est encore ≥ 64 µg/mL, la CMI doit être rapportée avec les commentaires suivants (196) :

- la CMI est plus élevée que prévu pour cette espèce ;
- si la molécule est envisagée pour le traitement, le laboratoire doit en être informé afin qu'il envoie l'isolat à un laboratoire de référence pour confirmer la résistance.

V.4.2.4.5 Profil de sensibilité

M. abscessus présente une résistance extrême aux ATB (62), si bien que très peu d'antimicrobiens sont actifs contre ce complexe (104). En effet, les mycobactéries du complexe *abscessus* sont résistantes aux antituberculeux classiques, ainsi qu'à la plupart des ATB actuellement disponibles (163,230,231). C'est la mycobactérie la plus résistante aux ATB (74). Des facteurs de résistance ont été mis en évidence grâce à l'analyse du génome de la bactérie, mais ils n'expliquent pas sa résistance majeure aux antibactériens et aux principaux désinfectants (62).

Malgré cette extrême résistance rendant les infections difficiles à traiter (232), MABSC est généralement sensible à l'amikacine, la clarithromycine, la céfoxitine et la tigécycline (74,99,219,233).

Au sein du complexe *abscessus*, certaines souches se révèlent bien plus sensibles à certains ATB que d'autres ; cela serait dû aux différences de sensibilités entre les sous-espèces (91,216) (**Tableau 22**). Par exemple, *M. abscessus* subsp. *massiliense* est généralement sensible aux macrolides tandis que *M. abscessus* subsp. *abscessus* et *M. abscessus* subsp. *bolletii* sont plus souvent résistants à cette classe d'ATB. Cette différence s'explique par une délétion de deux paires de bases dans le gène *erm*(41) chez la sous-espèce *massiliense*, résultant en un gène non fonctionnel (215,228,230).

Tableau 22 : Profil de sensibilité aux antibiotiques des sous-espèces du complexe *abscessus*, d'après Brown-Elliott *et al.* (91).

Sous-espèce	Profil de sensibilité
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	<p><u>Voie orale</u> : ciprofloxacine, linézolide (~50%), clarithromycine-azithromycine (~20%), moxifloxacine (~15%), lévofloxacine (<5%), doxycycline (<5%)</p> <p><u>Voie parentérale</u> : amikacine, tigécycline, céfoxitine (70%), imipénem (~50%), linézolide (50%)</p>
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (anciennement <i>M. massiliense</i> et <i>M. bolletii</i>)	<p><u>Voie orale</u> : clarithromycine-azithromycine, linézolide (~50%), moxifloxacine (~15%), ciprofloxacine (<5%), doxycycline (<5%)</p> <p><u>Voie parentérale</u> : amikacine, tigécycline, céfoxitine (~70%), imipénem (~50%), linézolide (~50%)</p>

V.4.2.5 Perspectives

Les recommandations actuelles du CLSI préconisent de tester la sensibilité d'une seule molécule à la fois. Cependant, il y a des preuves d'une synergie *in vitro*, entre plusieurs ATB utilisés dans le traitement des IP-MNT. Trois molécules sont particulièrement connues pour leurs effets synergiques *in vitro* :

- **L'éthambutol** est connu par son activité synergique avec des molécules à cible intracellulaire, comme la rifampicine, la streptomycine, les quinolones et les macrolides contre le MAC. Il augmente la perméabilité de la paroi cellulaire de certaines souches et facilite la pénétration de la rifampicine dans la mycobactérie (215).
- **La clarithromycine** exerce son activité synergique *in vitro* avec la rifabutine, l'éthambutol et la clofazimine contre le MAC, et avec le linézolide contre *M. abscessus* (215,234).
- **La clofazimine** augmente l'exposition des souches mycobactériennes à l'amikacine (215). Ainsi, l'association clofazimine-amikacine est synergique et plus efficace que les molécules seules contre le MAC et *M. abscessus* (235,236).

Dans un contexte où peu de nouvelles molécules sont disponibles, l'exploration des synergies d'activité peut être source de nouveaux protocoles thérapeutiques utilisant les combinaisons les plus actives d'ATB existants. La synergie doit être testée, et non supposée, avant la mise en œuvre du traitement (236). Ainsi, les méthodes évaluant l'activité synergique des ATB et les tests de sensibilité à une association de molécules peuvent potentiellement aider à mieux prévoir la réponse clinique, ou même permettre la mise en place de nouveaux protocoles thérapeutiques (233,237).

V.5 Comment établir le diagnostic en pratique ?

Les critères diagnostiques communiqués par l'ATS et l'IDSA constituent une base sur laquelle s'appuient les cliniciens pour établir le diagnostic d'IP-MNT (72).

V.5.1 Critères diagnostiques d'une infection pulmonaire à mycobactérie atypique

Les critères diagnostiques d'IP-MNT en dehors de la MV ont été publiés en 2007 par un comité d'experts de l'ATS. Ces critères s'appuient sur l'expérience que le monde scientifique a des mycobactéries respiratoires pathogènes les plus connues. Il est tout de même supposé que ces critères s'appliquent aux autres MNT moins connues. De plus, ils n'ont pas été validés par des études cliniques (72). Cette absence de validation constitue la limite de ces critères et est à garder à l'esprit puisqu'il n'existe aucune certitude quant à leur universalité (97).

Les critères diagnostiques d'IP-MNT adoptés pour la population générale sont applicables aux patients MV (72). Cependant, leur application dans la MV est problématique car les manifestations cliniques et radiologiques de la maladie et de ses complications – notamment les colonisations/infections par d'autres pathogènes respiratoires – sont souvent difficiles à différencier de celles en rapport avec une infection à MNT (165).

La survenue de signes cliniques ou scanographiques (exposés précédemment) doit évoquer particulièrement le diagnostic. Le diagnostic repose également sur des prélèvements respiratoires répétés et dont les cultures reviennent MNT-positives (165). Les critères diagnostiques d'une IP-MNT formulés par l'ATS et l'IDSA sont résumés dans le **Tableau 23**.

Tableau 23 : Critères nécessaires au diagnostic d'infection pulmonaire à mycobactéries atypiques. (61)

Type de prélèvements	Nombre positif nécessaire pour le diagnostic	Avec	Et	Et
Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)	2 quel que soit le résultat du direct	Réalisation d'au moins	Critères cliniques et	Exclusion des autres diagnostics
Lavage broncho-alvéolaire (LBA)	1 quel que soit le résultat du direct	3 prélèvements,	radiologiques	
Fibro-aspiration bronchique dirigée	1 quel que soit le résultat du direct	3 jours	compatibles	
Biopsie transbronchique	Soit une histologie compatible et une culture positive	différents		
Biopsie pulmonaire chirurgicale	Soit une histologie compatible et au moins un ECBC positif			

V.5.1.1 Critères cliniques et radiologiques

Selon l'ATS et l'IDSA, pour poser le diagnostic d'IP-MNT, deux critères sont requis :

- le patient doit présenter des symptômes pulmonaires, des opacités nodulaires ou intracavitaires à la radiographie pulmonaire, ou une bronchiectasie multifocale avec de multiples petits nodules à la TDM-HR thoracique ;
- les autres pistes diagnostiques doivent avoir été éliminées (72).

V.5.1.2 Critères microbiologiques

Les critères microbiologiques permettent au clinicien de différencier une colonisation d'une infection à MNT. Pour rendre possible cette distinction, intervient la notion de pertinence clinique.

V.5.1.2.1 Infection ou colonisation ?

L'isolement d'une MNT dans les sécrétions respiratoires n'est pas synonyme d'une infection active et de la nécessité d'un traitement. Certaines études suggèrent que les voies respiratoires puissent être infectées par une MNT sans pour autant causer de symptômes, en particulier chez les patients souffrant de maladie respiratoire chronique. C'est la définition de la colonisation. Cependant, les données physiopathologiques disponibles sur les MNT sont insuffisantes pour être sûr que la colonisation n'est pas une infection asymptomatique et lentement progressive. Il en revient ainsi au médecin de collecter des échantillons respiratoires et de suivre son patient sur une période de temps suffisante pour poser ou réfuter le diagnostic (72).

V.5.1.2.2 Pertinence clinique

La pertinence clinique d'une culture positive à MNT peut se définir comme la vraisemblance que cette bactérie soit à l'origine de signes cliniques chez un patient. La pertinence clinique d'un ECBC positif chez des patients MV reste incertaine. En effet, pour certains malades la positivité coïncide avec une détérioration clinique, alors que pour d'autres elle n'est reliée à aucun symptôme (108).

Plusieurs facteurs influencent la pertinence clinique des cultures MNT-positives dans la MV, à savoir :

- **le statut immunologique** du patient : la pertinence augmente en cas d'immunodépression (91) ;
- **des symptômes** tels qu'une fièvre inexplicée, des granulomes et/ou des lésions inflammatoires (91) ;
- **un déclin du FEV1** l'année précédant l'isolement de MNT (238) ;
- **le nombre de colonies visualisées en milieu solide** : un seul échantillon respiratoire positif avec peu de colonies a moins de chance d'être cliniquement significatif qu'un même échantillon avec de nombreuses colonies (72) ;
- **le nombre d'échantillons positifs** : une seule culture positive est moins pertinente cliniquement que plusieurs cultures positives (72) ;
- **le milieu de culture** sur lequel se développent les MNT : une culture liquide positive est moins pertinente qu'une culture solide positive (72) ;
- **l'espèce de MNT isolée** (65). En effet, certaines espèces, telles que *M. gordonae*, *M. mucogenicum*, *M. scrofulaceum* et le complexe *M. terrae*, ou d'autres nouvellement décrites (espèces *botniense*, *cookii*, *chlorophenolicum*, *frederiksbergense*, *hodleri*, et *murale*) sont synonymes de contamination environnementale lorsqu'elles sont isolées à partir de prélèvements respiratoires. *M. simiae* et *M. lentiflavum*, retrouvées dans l'eau du robinet, sont signes de contamination lorsqu'elles sont détectées dans un unique échantillon (91). Au contraire, les complexes *avium* et *abscessus* sont souvent associés à une infection lorsqu'ils sont isolés à partir d'échantillons respiratoires (65,72).

V.5.1.2.3 Critères

Selon l'ATS et l'IDSA, pour qu'un patient soit diagnostiqué pour une IP-MNT, l'une des quatre conditions suivantes doit être remplie :

- au moins deux ECBC avec cultures positives à MNT (si les résultats ne permettent pas le diagnostic, il faut rechercher un BAAR sur des frottis et des cultures répétés à partir d'expectorations) ;
- au moins un LBA ou une fibro-aspiration bronchique avec culture positive à MNT ;
- une biopsie pulmonaire avec des caractéristiques histopathologiques mycobactériennes (inflammation granulomateuse) et une culture de la biopsie MNT-positive ;
- une biopsie pulmonaire avec des caractéristiques histopathologiques mycobactériennes et au moins un ECBC ou un LBA avec culture MNT-positive (65,72,165).

V.5.2 Conduite à tenir

Un algorithme a été suggéré par Floto *et al.* (65) (**Figure 27**). Il s'appuie sur les critères diagnostiques de l'ATS et de l'IDSA et donne la conduite à tenir pour établir le diagnostic d'IP-MNT en pratique.

Malgré la formulation de ces critères diagnostiques, deux cas particuliers requièrent la consultation d'un expert en MNT :

- la détection d'une MNT peu fréquente ou d'une MNT normalement signe de contamination environnementale (65,72) ;
- l'isolement de deux espèces de MNT simultanément (*M. abscessus* et MAC par exemple) (72).

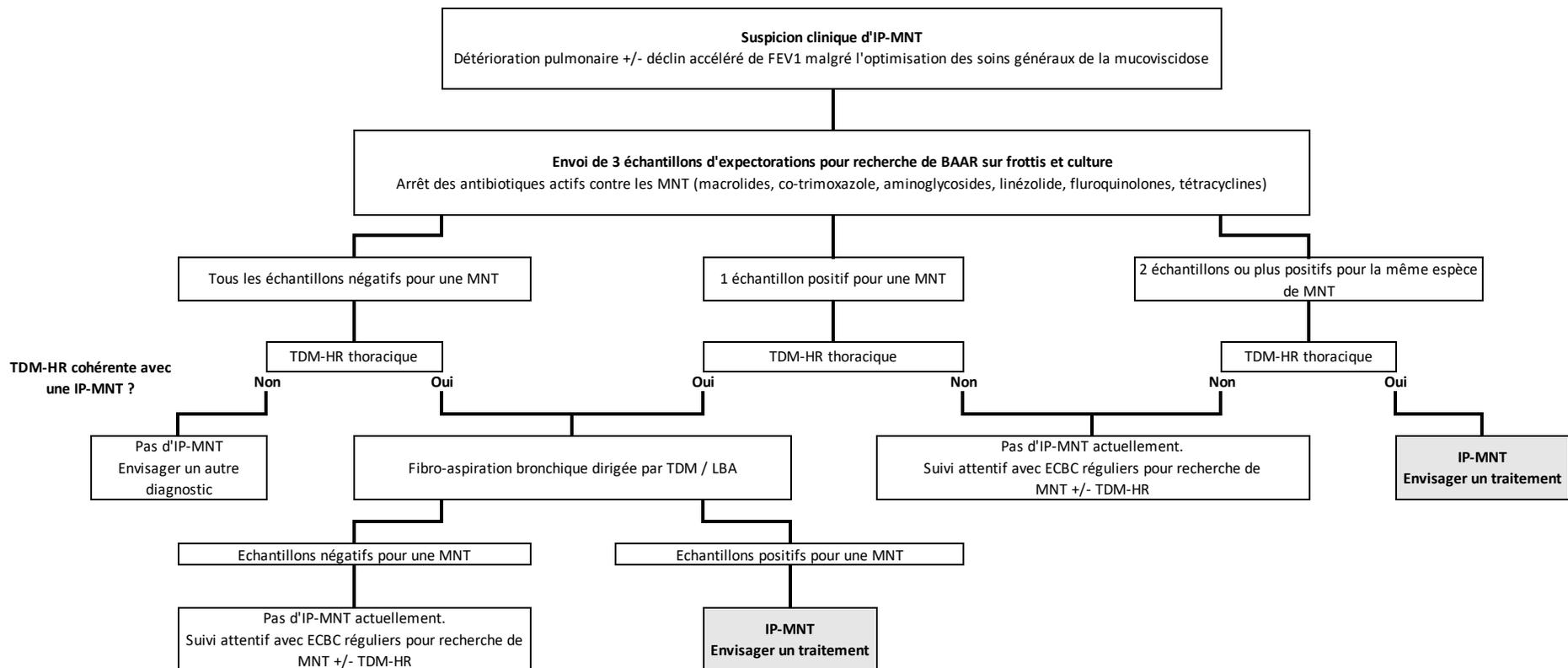


Figure 27 : Algorithme suggéré par Floto *et al.* (65) pour l'examen des patients ayant une suspicion clinique d'infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse. IP-MNT : infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse, FEV1 : volume expiratoire forcé en 1 seconde, BAAR : bacille acido-alcoolo-résistant, TDM-HR : tomodensitométrie haute résolution, LBA : lavage broncho-alvéolaire, ECBC : examen cytbactériologique des crachats.

TROISIEME PARTIE :
CONDUITE A TENIR FACE AUX
MYCOBACTERIES ATYPIQUES A
LOCALISATION PULMONAIRE CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

I Traitements des infections pulmonaires à mycobactérie atypique

Les IP-MNT sont traitées par chirurgie, par des médicaments ou par une association des deux. Le traitement médicamenteux est long, coûteux et souvent source de toxicités. Les protocoles diffèrent selon les espèces de MNT, la plus grande distinction étant entre les MCL (MAC) et les MCR (MABSC) (165,215).

La consultation d'experts en infection pulmonaire, en MNT et en MV est généralement recommandée. En effet, les cliniciens peuvent s'appuyer sur l'avis des experts pour gérer le traitement et les modifications thérapeutiques qui l'accompagnent ainsi que les difficultés de tolérance (239).

I.1 Choix de traiter ou non

Le traitement doit être envisagé chez tout patient remplissant les critères diagnostiques de l'ATS (65,240). Cependant, le diagnostic d'IP-MNT ne nécessite pas en soi l'instauration d'un traitement. La décision de traiter ou non est basée sur la balance bénéfices-risques de la surveillance par rapport à celle du traitement, pour chaque patient (65,72,239). Cette décision est donc individualisée (240). Les facteurs individuels à prendre en compte comprennent le risque de progression de l'infection, l'objectif du traitement (conversion des expectorations versus suppression de la MNT), les comorbidités (reflux gastro-oesophagien, affection sinusienne/sinusite et bronchiectasie), la tolérance médicamenteuse et l'adhésion du patient au traitement (239). Ainsi, la surveillance peut suffire pour les patients ayant une légère atteinte pulmonaire en lien avec la MV, une infection respiratoire à MAC avec des symptômes et des anomalies radiographiques légers, ou une forte probabilité d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse (240,241). En revanche, dans certaines circonstances et en l'absence de contre-indication, le traitement s'impose : c'est le cas des patients porteurs du MABSC et/ou ayant une atteinte pulmonaire sévère due à la MV (240,241).

I.2 Traitements antibiotiques

Comme le recommandent l'ATS et l'IDSA, il faut mettre en place un traitement **multimédicamenteux** en raison du risque de développement de résistances (72). Ainsi, aucune

monothérapie à base de macrolide ou de tout autre agent antibactérien ne doit être mise en œuvre (65).

Le protocole thérapeutique est défini grâce aux résultats des antibiogrammes (215). Son intensité doit être proportionnelle à la sévérité de l'infection et aux objectifs du traitement (239). Les patients MV nécessitent généralement des posologies plus élevées que la population générale, à cause de l'altération des paramètres pharmacocinétiques et des concentrations plasmatiques diminuées pour de nombreuses substances thérapeutiques, en lien avec la maladie génétique. En cas de sous-dosage, le traitement sera moins efficace et le risque de développement de résistance augmenté, tandis que des doses trop élevées pourraient s'avérer toxiques, sans gain d'efficacité. Le suivi des concentrations plasmatiques des médicaments administrés est donc important (242).

1.2.1 Infections pulmonaires par le complexe *avium*

Dans le cas des infections pulmonaires à MAC, les options thérapeutiques vont de la simple observation à la thérapie quotidienne additionnée d'un traitement parentéral (239). D'après les recommandations de la CFF et de l'ECFS, le schéma thérapeutique est le même pour toutes les espèces du MAC (65).

La consultation d'experts peut s'avérer nécessaire en cas de non-réponse au schéma thérapeutique recommandé et de résistance du MAC à la clarithromycine (65,72).

1.2.1.1 Cas du complexe *avium* sensible à la clarithromycine

La **Figure 28** représente l'agenda des patients MV traités pour une infection respiratoire à MAC sensible à la clarithromycine, en matière de schéma thérapeutique et de surveillance.

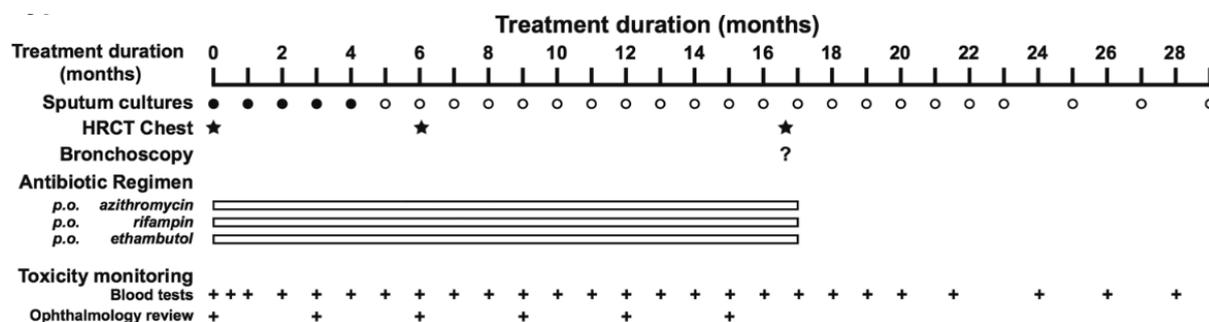


Figure 28 : Agenda classique des patients traités pour une infection pulmonaire par le complexe *avium*, lorsque les souches sont sensibles à la clarithromycine, d'après Floto *et al.* (65)

A titre d'exemple, dans ce schéma le protocole antibiotique est administré pendant 17 mois, soit 12 mois après le passage d'une culture positive (point noir) à une culture négative (point blanc).

p.o. = voie orale

I.2.1.1.1 Régime antibiotique

Quand les souches sont sensibles à la clarithromycine, l'infection pulmonaire doit être traitée par la prise quotidienne d'ATB oraux, à savoir un **macrolide** – l'azithromycine de préférence –, la **rifampicine** et l'**éthambutol** (65). Les posologies adéquates de chacune des molécules sont détaillées dans le **Tableau 24**.

Tableau 24 : Posologies des antibiotiques utilisés pour traiter des infections pulmonaires causées par le complexe *avium* et le complexe *abscessus* dans la mucoviscidose. (65)

Antibiotic	Route	Dose suitable for children/adolescents	Dose suitable for adults
Amikacin*	Intravenous	Children: 15–30 mg/kg/dose once daily Adolescents: 10–15 mg/kg/dose once daily Maximum dose 1500 mg daily	10–30 mg/kg once daily or 15 mg/kg/day in two divided doses Daily to 3x weekly dosing
Amikacin*††	Nebulised	250–500 mg/dose once or twice daily	250–500 mg once or twice daily
Azithromycin	Oral	Children: 10–12 mg/kg/dose once daily Adolescents: adult dosing regimen Maximum dose 500 mg	250–500 mg once daily
Cefoxitin	Intravenous	50 mg/kg/dose thrice daily (maximum dose 12 g/day)	200 mg/kg/day in three divided doses (maximum dose 12 g/day)
Clarithromycin	Oral	7.5 mg/kg/dose twice daily (maximum dose 500 mg)	500 mg twice daily§
Clarithromycin	Intravenous	Not recommended	500 mg twice daily§
Clofazimine†¶	Oral	1–2 mg/kg/dose once daily (maximum dose 100 mg)	50–100 mg once a day
Co-trimoxazole (sulfamethoxazole and trimethoprim)	Oral	10–20 mg/kg/dose twice daily	960 mg twice daily
Co-trimoxazole (sulfamethoxazole and Trimethoprim)	Intravenous	10–20 mg/kg/dose twice daily	1.44 g twice daily
Ethambutol	Oral	Infants and children: 15 mg/kg/dose once daily Adolescents: 15 mg/kg/dose once daily	15 mg/kg once daily
Imipenem	Intravenous	15–20 mg/kg/dose twice daily (maximum dose 1000 mg)	1 g twice daily
Linezolid**	Oral	<12 years old: 10 mg/kg/dose thrice daily 12 years and older: 10 mg/kg/dose once or twice daily (maximum dose 600 mg)	600 mg once or twice daily
Linezolid**	Intravenous	<12 years old: 10 mg/kg/dose thrice daily 12 years and older: 10 mg/kg/dose once or twice daily (maximum dose 600 mg)	600 mg once or twice daily
Moxifloxacin	Oral	7.5–10 mg/kg/dose once daily (maximum dose 400 mg daily)	400 mg once daily
Minocycline	Oral	2 mg/kg/dose once daily (maximum dose 200 mg)	100 mg twice daily
Rifampin (Rifampicin)	Oral	10–20 mg/kg/dose once daily (maximum dose 600 mg)	<50 kg 450 mg once daily >50 kg 600 mg once daily
Rifabutin	Oral	5–10 mg/kg/dose once daily (maximum dose 300 mg)	150–300 mg once daily 150 mg if patient taking strong CYP3A4 inhibitor 450–600 mg if patient taking strong CYP3A4 inducer
Streptomycin*	Intramuscular/ intravenous	20–40 mg/kg/dose once daily (maximum dose 1000 mg)	15 mg/kg once daily (maximum dose 1000 mg)
Tigecycline†,††	Intravenous	8–11 years: 1.2 mg/kg/dose twice daily (maximum dose 50 mg) 12 years and older: 100 mg loading dose and then 50 mg once or twice daily	100 mg loading dose and then 50 mg once or twice daily

*Adjust dose according to levels. Usually, starting dose is 15 mg/kg aiming for a peak level of 20–30 µg/mL and trough levels of <5–10 micrograms/ml.
†As tolerated.
‡Mixed with normal saline.
§For individuals under 55 kg, many practitioners recommend 7.5 mg/kg twice daily.
¶Only available in the USA through an IND application to the FDA.
**Usually given with high dose (100 mg daily) pyridoxine (vitamin B₆) to reduce risk of cytopenias.
††Many practitioners recommend pre-dosing with one or more anti-emetics before dosing and/or gradual dose escalation from 25 mg daily to minimise nausea and vomiting.
IND, investigational new drug; FDA, Food and Drug Administration.

Il n'existe pas d'étude comparant l'issue des traitements sous clarithromycine et sous azithromycine, mais l'azithromycine est le macrolide de choix pour les patients MV car il peut être pris une fois par jour, ses taux sérologiques sont moins affectés par la rifampicine et son bénéfice dans la MV est bien établi (65). Il est également mieux toléré que la clarithromycine et diminue la fréquence des exacerbations pulmonaires par sa composante anti-inflammatoire (65,72,240)

Même si aucune étude ne s'est intéressée à déterminer le schéma optimal de prise des ATB (intermittent ou quotidien) pour traiter une infection respiratoire à MAC chez les patients MV, les modifications pharmacocinétiques rencontrées dans la MV (absorption des molécules et diffusion pulmonaire) ont conduit les centres de soins à adopter des protocoles quotidiens pour assurer l'efficacité du traitement (65) (**Tableau 24**). Toujours dans un souci d'efficacité, selon la CFF et l'ECFS, l'administration intermittente (trois fois par semaine) du traitement antibiotique oral, pratiquée en cas d'infection pulmonaire à MAC hors MV, est à éviter dans le contexte de cette maladie (65).

I.2.1.1.2 Durée du traitement

Le traitement d'une infection respiratoire à MAC doit être pris pendant 12 mois une fois que la conversion (ou négativation) des cultures est constatée. La conversion est définie par trois cultures MAC-négatives consécutives. Le décompte commence au moment où la première culture négative a été identifiée (**Figure 28**). De plus, une fois la conversion constatée, aucune culture ne doit être positive dans les 12 mois pour pouvoir mettre fin au traitement. En effet, en cas de culture positive le décompte repart à zéro. A titre indicatif, ces recommandations sont valables pour l'ensemble des IP-MNT (65).

I.2.1.1.3 Cas particulier : ajout d'un aminoside

L'ajout d'un aminoside (amikacine ou streptomycine) en IV au traitement initial doit être envisagé lorsqu'un des critères suivants ou plus est présent (73) :

- frottis d'un échantillon respiratoire MAC-positif ;
- preuve radiologique de lésions pulmonaires cavitaires ou d'infection sévère (lésions inflammatoires) ;
- symptômes systémiques.

Plus simplement, les patients ayant une charge bactérienne importante devraient bénéficier d'un traitement IV par aminoside, en plus de la trithérapie (azithromycine, rifampicine, éthambutol) par voie orale. L'ATB est administré pendant un à trois mois. La posologie dépend de l'âge du patient, de son poids et de sa fonction rénale (72) (**Tableau 24**).

La streptomycine, injectable par voie IV ou intramusculaire (IM), est moins fréquemment utilisée que l'amikacine (disponible en IV ou en nébulisation) mais elle semble être moins ototoxique (65). L'amikacine IV est le choix de première intention, mais la

streptomycine IM reste une alternative raisonnable et efficace (240). Cependant, en raison des toxicités et des effets indésirables de ces molécules, l'emploi des formes IV et IM est progressivement abandonné (72). L'introduction de l'amikacine inhalée a fait naître une alternative efficace, pratique et moins toxique que celle administrée par voie parentérale (243). La forme inhalée permet l'emploi de doses plus élevées et probablement plus efficaces que celles tolérées par voies IV ou IM (225). Néanmoins, les données sur les résultats d'un tel traitement sont limitées. De plus, ce mode d'administration risque d'être peu profitable aux patients atteints d'une forme cavitaire en raison des concentrations infra-thérapeutiques du médicament au site d'infection (65).

I.2.1.2 Cas du complexe *avium* résistant à la clarithromycine

Les patients sont généralement traités par un protocole incluant un aminoglycoside parentéral – l'amikacine IV –, une rifamycine (habituellement la rifabutine), l'éthambutol, et un ou plusieurs autres ATB tels que la clofazimine et/ou une fluoroquinolone (moxifloxacine) (65,72). Les posologies sont disponibles dans le **Tableau 24**.

L'amikacine est, dans ce cas-là, un ATB majeur dans le traitement des infections respiratoires à MAC. Il en est de même pour les patients porteurs de la forme cavitaire (vu précédemment) et pour ceux dont le traitement a échoué (72,215,225,244).

Dans cette situation, il est préférable de substituer la rifampicine par la rifabutine car cette dernière a une meilleure activité *in vitro* contre le MAC (72). En effet, il y a des preuves de la supériorité de la rifabutine sur la rifampicine en matière d'efficacité (233). Néanmoins, la tolérance est moins bonne : les effets indésirables sont plus fréquents et engendrent des diminutions de posologies ou l'arrêt total du traitement (65,233).

L'ajout de la clofazimine peut augmenter l'activité antimycobactérienne de l'amikacine. En effet, l'activité synergique de la clofazimine et de l'amikacine (ou de la kanamycine), a été observée dans un modèle murin d'infection à MAC (236). Van Ingen *et al.* (236) ont mis en évidence cette synergie *in vitro* contre les souches du complexe *avium*. Cependant, une synergie *in vitro* pour le MAC ne garantit pas une synergie et une issue thérapeutique favorable *in vivo*. Les protocoles associant amikacine et clofazimine doivent donc être testés dans des essais cliniques (236). A noter que l'efficacité clinique de la clofazimine sur le MAC a uniquement été démontrée dans un essai non contrôlé (215). Par ailleurs, dans une étude sur les infections disséminées à *M. avium*, associées au SIDA, l'emploi de clofazimine était associé à une

surmortalité. Tout essai clinique portant sur la clofazimine doit donc être mené avec précaution (236).

La moxifloxacine a une meilleure activité *in vitro* contre le complexe *avium* que les quinolones plus anciennes (ciprofloxacine, lévofloxacine). Néanmoins, la plupart des souches sont résistantes à cette molécule et aucune donnée d'activité *in vivo* dans les infections respiratoire n'est disponible (72).

I.2.1.3 Conduite à tenir en cas d'échec du traitement

L'échec du traitement des infections à MAC se définit par une absence de réponse microbiologique, clinique ou radiographique après six mois de traitement approprié, ou l'absence de conversion des ECBC au bout de 12 mois de traitement adéquat (72). Il est associé à une formation de cavités, une positivité des frottis, une résistance (initiale ou apparue au cours du traitement) aux macrolides, un traitement antérieur contre le complexe *avium*, une mauvaise fonction pulmonaire et une intolérance aux ATB (240).

En cas d'intolérance ou de résistance aux rifamycines, un traitement comprenant un macrolide, l'éthambutol et la clofazimine semble efficace (240).

Dans le cas d'infections cavitaires ou réfractaires au traitement, les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'association de l'amikacine en IV et la chirurgie localisée. Cependant, les patients n'étaient pas atteints de MV (72,240).

Enfin, chez les patients qui ne parviennent pas à guérir, un traitement continu, visant à neutraliser les mycobactéries et prévenir la progression de l'infection, peut être maintenu tant qu'il est toléré (65,220,240).

I.2.2 Infections pulmonaires par le complexe *abscessus*

Le traitement des infections respiratoires à MABSC est particulièrement long, compliqué et mal toléré (72,128,229,240). Malgré des protocoles agressifs, les échecs thérapeutiques sont fréquents (39,240).

I.2.2.1 Critères de choix du protocole thérapeutique

Il est difficile de trouver un protocole thérapeutique adéquat puisqu'il faut prendre en compte :

- le profil de sensibilité de la mycobactérie aux ATB (l'activité *in vitro* des ATB doit être démontrée) (65,215,229) ;
- le profil de tolérance des molécules (65,240) ;
- les comorbidités du patient (240).

D'après les recommandations de la CFF et de l'ECFS, l'approche thérapeutique est la même quelle que soit la sous-espèce de *M. abscessus*. Lorsque le diagnostic d'infection pulmonaire à MABSC est posé, le traitement doit comprendre une phase intensive (ou phase d'attaque, d'initiation) suivie d'une phase d'entretien (ou phase de continuation). De plus, les patients doivent être gérés en collaboration avec des experts dans le traitement des MNT et de la MV, puisque les intolérances et toxicités thérapeutiques sont fréquentes et des modifications d'ATB souvent nécessaires (65).

I.2.2.2 Cas du complexe *abscessus* sensible à la clarithromycine

La sensibilité à la clarithromycine est essentiellement observée chez *M. abscessus* subsp. *massiliense* du fait du gène *erm*(41) non fonctionnel, mais elle est également possible pour la sous-espèce *abscessus* (séquévar C28) (230).

L'agenda typique des patients MV traités pour une infection pulmonaire à MABSC, en matière de protocole thérapeutique et de surveillance, est présenté dans la **Figure 29**.

suivants : la minocycline, la clofazimine, le linézolide, la moxifloxacine. L'éthambutol et le cotrimoxazole, moins souvent employés, sont des options possibles (65,72,240).

Le choix entre azithromycine et clarithromycine se base sur leur activité *in vitro*, leur profil d'effets indésirables et la prise en compte des interactions médicamenteuses. La clarithromycine a une activité légèrement supérieure à celle de l'azithromycine *in vitro*, mais elle inhibe plus puissamment le cytochrome P450 et est donc plus souvent source d'interaction. Par ailleurs, l'impact de chacune de ces molécules sur l'expression du gène *erm*(41) est controversé (65). Certains auteurs soutiennent que la clarithromycine est un inducteur plus puissant de la résistance aux macrolides que l'azithromycine (190,240), tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux (246). Quand le gène n'est pas fonctionnel, comme chez *M. massiliense*, les deux macrolides ont la même efficacité, puisque le problème de la résistance inductible ne se pose plus (190). Ainsi, l'azithromycine serait le macrolide le plus approprié pour le traitement des infections pulmonaires à MABSC (247), surtout quand la souche à l'origine de l'infection n'est pas clairement identifiée (121).

En cas de prescription de linézolide, une attention particulière doit être portée aux patients chroniquement infectés par *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM). En effet, son administration à long terme pourrait favoriser la survenue de résistance du SARM à cet ATB (65).

I.2.2.2.2 Durée du traitement

La durée optimale du traitement des infections à MABSC n'est pas connue (65). En théorie, le traitement d'entretien doit être maintenu au moins un an après la conversion des cultures, comme pour le complexe *avium* (240). Cet objectif est atteignable pour *M. abscessus* subsp. *massiliense* et *M. abscessus* subsp. *bolletii*. En revanche, pour *M. abscessus* subsp. *abscessus*, aucun protocole n'est suffisant pour atteindre une telle limite ; 6 mois de cultures négatives sont généralement acceptés comme objectif (91).

De plus, une conversion des expectorations sur le long terme étant compliquée à obtenir dans le cas du complexe *abscessus*, des objectifs alternatifs, tels qu'une amélioration symptomatique, une régression des opacités pulmonaires à la radiographie ou une diminution de la charge bactérienne et/ou des cultures positives, semblent plus réalistes (65,72,91). DaCosta *et al.* (248), quant à eux, se sont basés sur l'amélioration de la fonction pulmonaire (mesure du FEV1) pour évaluer la réponse au traitement. En effet, il a été démontré que

l'éradication du MABSC permettait une amélioration significative de la fonction pulmonaire (162).

Enfin, dans leur étude, Czaja *et al.* (249) se sont intéressés à l'amélioration de la qualité de vie comme indicateur de la réponse au traitement. L'amélioration de la qualité de vie était évaluée à l'aide d'un questionnaire auquel les patients infectés par *M. abscessus* répondaient. Ils ont montré que le traitement des infections pulmonaires à *M. abscessus* était associé à une amélioration de la qualité de vie, plus marquée au cours des douze premiers mois (249).

I.2.2.3 Cas du complexe *abscessus* résistant à la clarithromycine

L'expression du gène *erm(41)* limite les options thérapeutiques des infections à *M. abscessus* subsp. *abscessus* (séquévar T28) et *M. abscessus* subsp. *bolletii* (250). La résistance aux macrolides est aussi possible chez *M. abscessus* subsp. *massiliense* et *M. abscessus* subsp. *abscessus* (séquévar C28), par mutation du gène *rml* (230).

Si une résistance inductible ou acquise aux macrolides est identifiée, l'efficacité du traitement risque d'être compromise au moment de basculer d'une thérapie IV vers une thérapie orale, en raison de la faible efficacité des ATB oraux. Ainsi, le protocole intégrera un traitement IV continu comprenant l'amikacine et deux ATB efficaces ou plus (imipénem, tigécycline, céfoxitine, selon le profil de sensibilité de la bactérie) en remplacement des deux ou trois ATB oraux (65,239).

I.2.2.4 Conduite à tenir en cas d'échec du traitement

L'échec du traitement contre le MABSC est plus probable avec les sous-espèces *abscessus* et *bolletii*, en cas de résistance aux macrolides, d'absence d'intervention chirurgicale et en présence de quatre ECBC positifs ou plus (108,172,229,232,240).

De nombreux patients dont les cultures ne se sont pas négativées sous traitements suivent des cures continues ou répétées d'ATB pour contrôler les symptômes et la progression de l'infection (65).

Dans le cas des infections réfractaires à la première ligne de traitement, la tigécycline administrée au moins un mois avec d'autres ATB (clofazimine, clarithromycine, céfoxitine, imipénem et/ou linézolide), permet une amélioration des patients MV porteurs de MABSC, malgré l'échec d'un traitement antérieur (240,245). En effet, la tigécycline et la clofazimine ont

la meilleure synergie d'activité (251). Une synergie de la tigécycline avec la clarithromycine a aussi été rapportée, ainsi qu'un antagonisme entre la tigécycline et l'amikacine (245). Les nausées et vomissements causés par la tigécycline restent néanmoins un problème. Wallace et ses collègues concluent que la tigécycline présente un profil de sécurité acceptable chez des patients traités pendant trois ans et demi ou moins (245). Pour une meilleure tolérance de cet ATB, il est recommandé de suivre une prophylaxie antiémétique, d'éviter les doses de charge et d'augmenter la posologie progressivement, en commençant par 25 mg par jour pour atteindre 100 mg par jour en quelques semaines (240,245). Une administration post-prandiale en IV permet également de réduire l'impact des nausées et vomissements (245).

De plus, des preuves de la synergie d'activité *in vitro* entre l'amikacine et la clofazimine ont été enregistrées pour le complexe *abscessus* (235). La clofazimine pourrait donc bien augmenter l'efficacité de l'amikacine. Cependant, l'efficacité clinique de la clofazimine sur les MCR n'a jamais été évaluée et il faut faire un choix entre amikacine et tigécycline du fait de l'antagonisme de ces molécules (236).

I.2.1 Infections pulmonaires par plusieurs mycobactéries atypiques

Sachant que le protocole thérapeutique dépend de l'espèce de MNT en cause, l'isolement de plusieurs espèces chez un même patient pose un dilemme thérapeutique. Les personnes concernées doivent avoir une sensibilité particulière aux IP-MNT nécessitant de plus amples études (233). La prise en charge des patients porteurs de plusieurs espèces de MNT doit donc être individuelle et nécessite l'avis d'un expert (72).

Pour conclure sur les traitements antibiotiques d'une IP-MNT, la **Figure 30** présente une synthèse des protocoles thérapeutiques recommandés selon le complexe responsable de l'infection et selon la sensibilité/résistance de la souche à la clarithromycine.

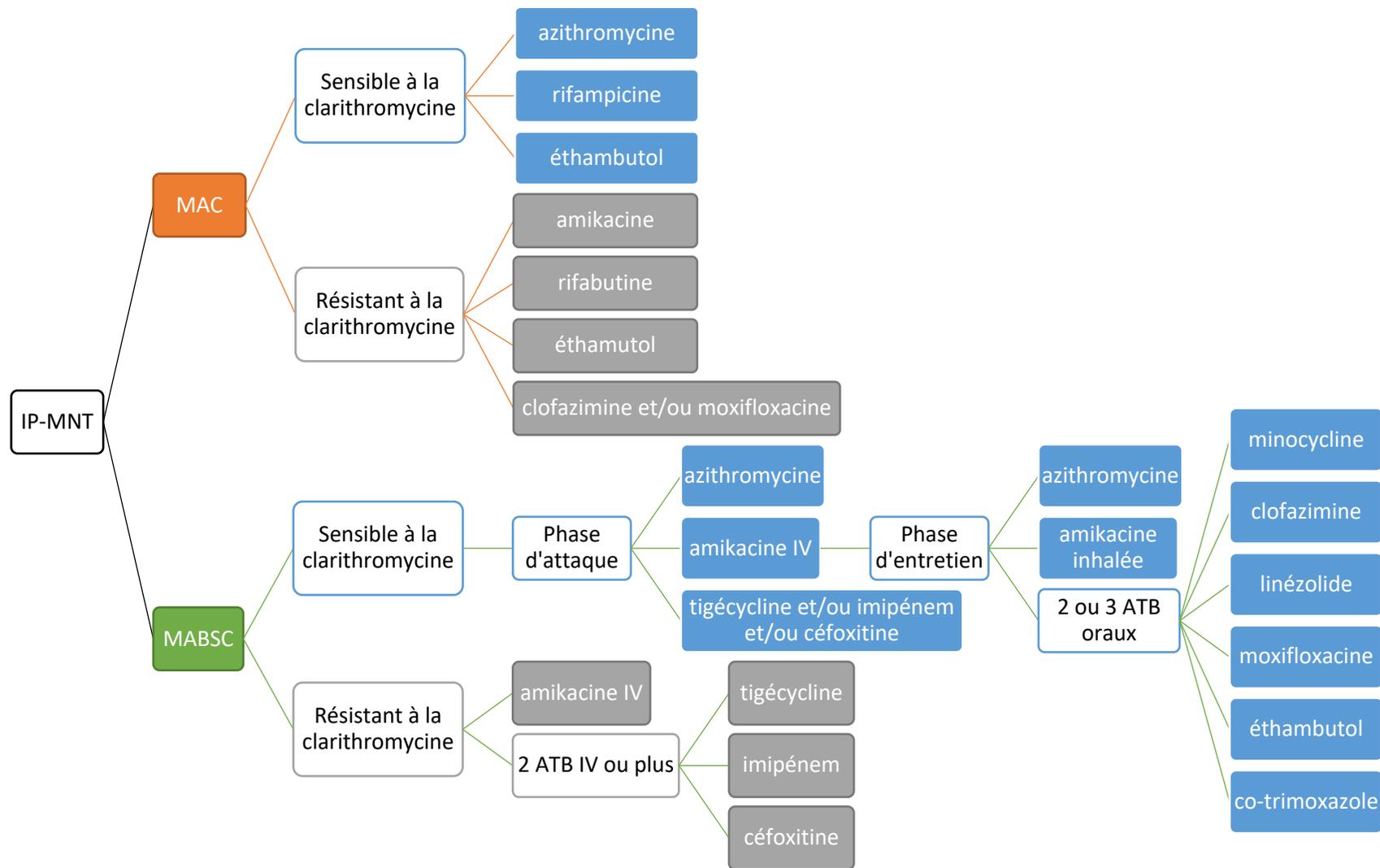


Figure 30 : Protocoles thérapeutiques recommandés en cas d'infection pulmonaire causée par le complexe *avium* ou *abscessus* dans un contexte de mucoviscidose. IP-MNT : infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse, MAC : *Mycobacterium avium* complex, MABSC : *Mycobacterium abscessus* complex, IV : intraveineux, ATB : antibiotique

I.2.2 Interactions médicamenteuses

I.2.2.1 Entre antibiotiques antimycobactériens

Les études pharmacocinétiques montrent des interactions significatives entre des molécules clés du traitement des IP-MNT (215). Le **Tableau 25** résume les interactions qui peuvent être rencontrées et leur niveau de contrainte.

Tableau 25 : Interactions entre les antibiotiques utilisés dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques et leur niveau de contrainte.

	Rifampicine	Rifabutine	Ethambutol	Azithromycine	Clarithromycine	Amikacine	Streptomycine	Céfoxitine	Clofazimine	Imipénem	Co-trimoxazole	Linézolide	Moxifloxacine	Tigécycline
Rifampicine	Grey	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Rifabutine	Green	Grey	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ethambutol	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Azithromycine	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Clarithromycine	Yellow	Yellow	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Yellow	Green
Amikacine	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Streptomycine	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Céfoxitine	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Clofazimine	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green
Imipénem	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green
Co-trimoxazole	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Linézolide	Yellow	Green	Green	Green	Blue	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green
Moxifloxacine	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green
Tigécycline	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey

Légende :

- Contre-indication
- Association nécessitant une précaution d'emploi
- Association à prendre en compte
- Absence d'interaction

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique. Elle diminue les concentrations plasmatiques de la clarithromycine. En effet, la rifampicine augmente le métabolisme de la clarithromycine en 14-hydroxy-clarithromycine, métabolite 8 à 32 fois moins actif *in vitro* (215). De plus, la rifampicine augmente le métabolisme hépatique du linézolide, ce qui risque de diminuer l'efficacité de ce dernier (252). Une surveillance clinique est donc nécessaire et une augmentation de la posologie du linézolide pendant le traitement par rifampicine peut être envisagée (253).

La clarithromycine risque d'augmenter les effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celle de son métabolite actif, le 25-désacétyl rifabutine (254). Il a été démontré que les taux sériques de la rifabutine étaient plus que doublés

par la clarithromycine, via l'inhibition du métabolisme hépatique de la rifabutine (72). De plus, une augmentation du métabolisme de la clarithromycine et de son métabolite actif par la rifabutine est possible. L'association de ces deux molécules nécessite donc une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association (253). L'interaction clarithromycine-linézolide est également à prendre en compte. Il existe un risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption (253).

Bien qu'elle ne soit pas envisagée pour le traitement d'une IP-MNT, l'association de l'amikacine à tout autre aminoside, y compris la streptomycine, est contre-indiquée en raison du risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité (253).

La moxifloxacine interagit avec l'azithromycine et la clarithromycine. L'association de cette fluoroquinolone à l'un de ces macrolides nécessite une précaution d'emploi en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Il faut mettre en place une surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association (253).

Concernant l'éthambutol, le co-trimoxazole, la céfoxitine, la clofazimine, l'imipénem et la tigécycline, aucune interaction n'a été recensée avec les antimycobactériens.

I.2.2.2 Entre antibiotiques et médicaments spécifiques de la mucoviscidose

Le **Tableau 26** présente les interactions identifiées entre les ATB appartenant à l'arsenal thérapeutique des IP-MNT et les médicaments utilisés dans la MV. A noter que seuls les médicaments à l'origine d'une interaction sont présentés dans le tableau (d'où l'absence de la dornase alpha, des bronchodilatateurs ou corticoïdes inhalés, des inhibiteurs de la pompe à proton, de l'acide ursodésoxycholique, des vitamines E et K, des extraits pancréatiques et des laxatifs osmotiques).

Tableau 26 : Interactions entre les antibiotiques utilisés dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques et les médicaments utilisés dans la mucoviscidose. (255)

	Rifampicine	Rifabutine	Ethambutol	Azithromycine	Clarithromycine	Amikacine	Streptomycine	Céfoxitine	Clofazimine	Imipénem	Co-trimoxazole	Linézolide	Moxifloxacine	Tigécycline
Ivacaftor	Orange	Orange	Vert	Vert	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Tobramycine	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Colistine	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Bleu	Bleu	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Aztréonam	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Itraconazole	Orange	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Posaconazole	Orange	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Voriconazole	Rouge	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Azithromycine	Vert	Vert	Vert	Grise	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Jaune	Vert
Corticoïdes oraux	Jaune	Vert	Vert	Vert	Bleu *	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Vitamine A	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Rouge
Vitamine D	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Fer	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Zinc	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Métronidazole	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert

Légende :

- Contre-indication
- Association déconseillée
- Association nécessitant une précaution d'emploi
- Association à prendre en compte
- Absence d'interaction

* Hydrocortisone uniquement

Note : la tobramycine est contre-indiquée avec les aminosides (amikacine, streptomycine) en cas d'administration simultanée ; l'association est à prendre en compte en cas d'administration successive.

I.3 Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants sont définis comme des traitements qui rendent le micro-organisme plus sensible aux ATB ou aux agressions du système immunitaire de l'hôte, qui rendent le micro-organisme moins virulent ou qui le tue par d'autres moyens (65,256). Les traitements adjuvants des IP-MNT dans la MV sont décrits dans le **Tableau 27**.

Tableau 27 : Traitements adjuvants des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques dans un contexte de mucoviscidose.

	Interféron gamma	Vitamine D	Monoxyde d'azote	GM-CSF ^f
Recommandations	Usage déconseillé ^a	Supplémentation recommandée ^a	En attente de plus amples études ^e	En attente de plus amples études
Points positifs	Défense immunitaire de l'hôte contre les MNT ^a Utilisé pour traiter les infections à MNT chez des patients ayant un déficit en IFN- γ ^b Efficace sur des patients atteints d'une infection à MNT réfractaire disséminée ^c	Défense de l'hôte contre les mycobactéries ^a Association entre déficit en vitamine D et présence d'IP-MNT démontrée ^{a,d}	Activité antimicrobienne à large spectre ^e Inhalations bien tolérées, sûres et réduisant la charge de <i>M. abscessus</i> ^e	Active les macrophages et permet la phagocytose, une activité bactéricide et un stress oxydatif Efficace sur 2 patients MV infectés par <i>M. abscessus</i>
Points négatifs	Aucune étude montrant son intérêt dans la MV ^a	Non étudiée en tant que traitement adjuvant ^a	Posologie, durée, résultats à long terme ? ^e	En attente de plus amples études

MNT : mycobactérie non tuberculeuse, IFN- γ : interféron gamma, MV : mucoviscidose, IP-MNT : infection pulmonaire à MNT, GM-CSF : granulocyte macrophage-colony stimulating factor

^a Floto *et al.* (65), ^b Griffith *et al.* (72), ^c Forslöw *et al.* (242), ^d Jeon *et al.* (257), ^e Yaacoby-Bianu *et al.* (258), ^f Scott *et al.* (259)

Ces traitements ne sont actuellement pas utilisés en pratique courante dans les IP-MNT. De plus amples études sont nécessaires pour prouver leur intérêt dans un contexte de MV.

I.4 Traitements chirurgicaux

La résection chirurgicale localisée (pneumectomie, lobectomie ou segmentectomie) peut être envisagée pour des IP-MNT localisées, sévères et unilatérales ne répondant pas aux ATB conventionnels (65,260). Elle a déjà été réalisée dans le cadre d'échec du traitement, de rechute du patient, en cas de complications comme les hémoptysies et dans des formes bronchiectasiques localisées ou des formes cavitaires. Cependant, cette résection n'a jamais été employée en remplacement du traitement antibiotique (65). Selon l'ATS, il existe tout de même une circonstance particulière pour laquelle la chirurgie peut s'avérer curative sans l'administration d'ATB, à savoir la présence d'un seul nodule pulmonaire causé pas le MAC sans autre lésion radiographique. La chirurgie consiste alors à retirer le nodule (72).

La résection chirurgicale associée à une thérapie médicamenteuse peut être envisagée pour les infections cavitaires localisées à MNT, lorsque le complexe *avium* est résistant aux macrolides et pour une sélection de patients infectés par *M. abscessus* subsp. *abscessus*. L'équipe entreprenant la chirurgie doit être expérimentée et inclure des chirurgiens ayant une

solide expérience des interventions sur les poumons infectés par des mycobactéries (239). En effet, une telle intervention est associée à une morbidité et une mortalité significatives (72).

Dans le cas des infections pulmonaires à MAC résistant aux macrolides, la résection chirurgicale peut s'avérer utile chez certains patients atteints ayant une maladie bronchiectasique sévère et localisée (65). Dans leur étude hors MV, Griffith *et al.* (244) ont montré que les meilleures réponses thérapeutiques étaient observées chez les patients ayant reçu plus de six mois d'aminoside (amikacine ou streptomycine) injectable et subi une résection chirurgicale.

Dans le cas du MABSC, la guérison est plus probable avec une infection modérée et une association de la chimiothérapie à la résection. Ainsi, les patients présentant une forme localisée et pouvant tolérer la chirurgie devraient être traités par la résection après une période initiale d'antibiothérapie permettant de réduire la charge bactérienne (72).

Cependant, dans la MV les IP-MNT sont souvent diffuses, rendant la chirurgie impraticable (65). De plus, dans un contexte de MV, les risques que comportent une chirurgie thoracique sont élevés. Le bénéfice potentiel de la résection semble donc limité (65). Ainsi, la CFF et l'ECFS conseillent de pratiquer la résection pulmonaire de façon exceptionnelle et en collaboration avec des experts dans le traitement de la MV et des MNT (65).

I.5 Perspectives

Au vu de l'importance de la résistance naturelle des MNT aux ATB, de nouvelles thérapies augmentant l'efficacité des antimycobactériens pourraient s'avérer utiles. Les perspectives sont les suivantes :

- les inhibiteurs des pompes d'efflux, comme les phénothiazines (la thioridazine notamment) et le vérapamil. Les phénothiazines ont également l'intérêt d'avoir une activité antimycobactérienne intrinsèque, à la fois *in vitro* et *in vivo* (215) ;
- l'avibactam, un inhibiteur de bêta-lactamase qui bloque Bla_{Mab}, une bêta-lactamase produite par *M. abscessus* et responsable de sa résistance aux bêta-lactamines (céfoxitine, imipénem). L'avibactam augmente ainsi l'efficacité de l'imipénem dans les macrophages humains et dans le poisson zèbre (*Danio rerio*) (261,262). La combinaison ceftaroline-avibactam semble également

- prometteuse dans le traitement des infections pulmonaires à *M. abscessus*, notamment quand la bactérie est résistante à la clarithromycine (263) ;
- le pipéridinol et les indolecarboxamides, qui bloquent le transporteur des acides mycoliques du MABSC (MmpL3), possèdent une activité anti-MABSC dans les macrophages humains et des modèles de poisson zèbre (*Danio rerio*) (240,264–266) ;
 - les composés chimiques contenant du gallium, qui semblent perturber la croissance de *M. abscessus* subsp. *abscessus* dans les macrophages humains en perturbant la capture du fer (240,267) ;
 - des composés déstabilisant la paroi cellulaire des mycobactéries et augmentant sa perméabilité (215) ;

De plus, l'amikacine liposomale, est en cours d'étude pour son profil de tolérance plus favorable que l'amikacine IV inhalée (65,268). Cette formulation pourrait donc s'avérer utile dans le traitement des infections à MAC et à MABSC chez les patients MV (240,269,270). L'inhalation de 590 mg d'amikacine liposomale une fois par jour semble notamment permettre de contrôler les infections à MABSC (268).

La bédaquiline, en association à d'autres antimycobactériens, peut également être envisagée du fait de son activité *in vitro* et *in vivo* sur *M. abscessus* et de son efficacité dans des infections respiratoires à MAC et à MABSC chez des patients non MV (117,271).

Enfin, le tédizolide, nouvel ATB de la classe des oxazolidinones, présente une meilleure activité *in vitro* que le linézolide sur *M. abscessus* ainsi qu'une synergie avec la clarithromycine (272). Il a également une activité bactéricide sur le MAC et son intégration dans un régime associant ceftazidime/avibactam, rifabutine et moxifloxacine semble prometteuse dans les infections respiratoires à MAC (273,274).

II Suivi des patients

II.1 Dépistage

La majorité des patients MV ne remplissent pas les critères microbiologiques d'une IP-MNT à la première culture positive. C'est pourquoi une surveillance étroite est nécessaire,

notamment par une répétition des prélèvements (72). Ainsi, les patients chez qui une IP-MNT est suspectée mais qui ne remplissent pas les critères diagnostiques doivent être suivis jusqu'à ce que le diagnostic soit confirmé ou exclu (65,72). A noter que les IP-MNT progressent lentement, laissant ainsi le temps de collecter des échantillons respiratoires multiples et de qualité (72).

La fréquence et la procédure optimales pour rechercher une MNT chez les patients MV ne sont pas établies (65). L'ATS et l'IDSA recommandent d'effectuer des recherches à chaque consultation, soit quatre fois par an en moyenne (72). La CFF et l'ECFS ont émis d'autres recommandations. Les patients MV capables de produire des expectorations et cliniquement stables doivent être dépistés annuellement pour les MNT. En l'absence de caractéristiques suggérant une IP-MNT, les patients incapables de produire des expectorations spontanées n'ont pas besoin d'être dépistés. Il n'existe pas d'autre méthode que celle de l'ECBC qui soit validée et recommandée. Néanmoins, les études sérologiques portant sur l'IgG dirigée contre l'antigène A60 mycobactérien (275) ou sur les IgG anti-MABSC (276) semblent prometteuses (65).

Chez les enfants MV, aucun ECBC à la recherche de mycobactéries n'est réalisé en routine. Cependant, selon Satana *et al.*, un dépistage devrait être fait régulièrement pour permettre la détection précoce de ces bactéries et leur éradication (99).

En outre, dans les centres spécialisés dans la MV où des infections croisées à MABSC sont suspectées, il est préférable que l'échantillonnage des MNT au niveau respiratoire soit plus fréquent. Tout isolat de *M. abscessus* mis en évidence doit être envoyé à un laboratoire de référence en vue d'un typage de la souche portée par le patient, afin d'identifier un éventuel lien avec les autres cas dépistés dans le même centre (277).

Enfin, en raison du risque de résistance des MNT aux macrolides, les patients MV doivent également être dépistés en cas de traitement par azithromycine à visée anti-inflammatoire. Le dépistage des MNT se fait six mois avant et après l'instauration d'azithromycine, puis annuellement (106,278), pour éviter le développement d'une résistance.

II.2 Suivi avant la mise en place d'un traitement

II.2.1 Sensibilité et résistance

Au vu de la multi-résistance des MNT aux ATB disponibles, il semble hautement recommandé d'évaluer leur sensibilité à ces derniers (11). Les indications des TSA selon qu'il s'agisse du MAC ou du MABSC, ainsi que les méthodes employées et les ATB à tester ont déjà été abordés précédemment.

II.2.2 Témoins de la réponse thérapeutique

La CFF et l'ECFS recommandent de réaliser une TDM-HR thoracique peu avant le début du traitement. Les images serviront de témoins de la réponse radiologique au traitement (65).

L'examen de la fonction pulmonaire et l'évaluation du poids du patient, avant de commencer un traitement antibiotique spécifique, peuvent également aider à interpréter la réponse thérapeutique (91).

Selon Olivier *et al.* (279), la présence de bactéries autres que les MNT au niveau pulmonaire, tels que *P. aeruginosa* et *S. aureus*, risque de gêner l'évaluation de l'efficacité du traitement dirigé contre les MNT. C'est pourquoi ces derniers recommandent que les bactéries pathogènes respiratoires soient traitées agressivement avant l'initiation de l'antibiothérapie contre les MNT (91).

II.3 Pendant le traitement

II.3.1 Suivi de l'efficacité

Le taux de guérison des infections respiratoires à MNT diffère selon les espèces (215). La réponse au traitement est souvent favorable pour le MAC (165), avec un taux de guérison compris entre 50 et 70 % (214), mais souvent défavorable pour le MABSC (165), avec un taux de guérison entre 30 et 50 % (215). Parmi les bactéries du MABSC, la réponse au traitement est meilleure et les cultures négatives plus durables avec *M. abscessus* subsp. *massiliense* qu'avec *M. abscessus* subsp. *abscessus* (189,240,280). A titre d'exemple, les traitements

combinés à base de clarithromycine conduisent à 100 % d'éradication mycobactérienne chez les patients infectés par *M. abscessus* subsp. *massiliense* mais à seulement 27 % chez ceux infectés par *M. abscessus* subsp. *abscessus* (104). L'efficacité des protocoles thérapeutiques comportant un macrolide est affectée par la résistance inductible à cette classe d'ATB. Ainsi, les patients porteurs de souches non inductibles ont plus de chance d'avoir une réponse favorable au traitement (121).

II.3.1.1 Réponse bactériologique

La CFF et l'ECFS recommandent que les patients traités pour une IP-MNT aient un ECBC expectoré ou induit toutes les 4 à 8 semaines, tout au long du traitement, pour évaluer la réponse microbiologique (65). Après la conversion (ou négativation) des cultures, la surveillance peut être espacée dans le temps (65,72,220,240). L'analyse d'un ECBC par trimestre peut alors suffire (277).

L'ATS et l'IDSA recommandent une surveillance du profil de sensibilité des MNT isolées chez les patients MV (72). De même, le CLSI préconise de renouveler les TSA si les cultures restent positives au bout de six mois de traitement antibiotique. En effet, des TSA périodiques permettent de surveiller le profil de sensibilité des MNT et l'apparition de résistances mutationnelles en cours de traitement (91).

II.3.1.2 Réponse radiologique

La comparaison des dernières images de la TDM-HR thoracique à celles obtenues avant l'initiation du traitement permet d'évaluer l'efficacité du traitement via l'observation d'une progression ou d'une régression des lésions pulmonaires (91).

II.3.2 Suivi de la tolérance

Tout traitement antimycobactérien doit faire l'objet d'un suivi minutieux des effets indésirables et des concentrations plasmatiques des substances administrées (242).

La CFF et l'ECFS recommandent la mise en place d'un calendrier de détection des effets indésirables dès l'initiation du traitement, qui sera utilisé tout au long du traitement et adapté aux ATB prescrits (65). Le suivi de la tolérance passe par un examen des symptômes, ainsi

qu'une évaluation clinique et en laboratoire des effets indésirables. Les effets secondaires ou toxicités et leur moyen de détection sont résumés dans le **Tableau 28**.

Tableau 28 : Principaux effets indésirables/toxicités des antibiotiques et moyens de surveillance recommandés dans le traitement des infections pulmonaires à MAC et MABSC dans la mucoviscidose. (65)

Drug	Common side effects/toxicity	Monitoring procedures
Amikacin	Nephrotoxicity	Regular serum amikacin levels* Regular serum creatinine levels
Azithromycin	Auditory-vestibular toxicity (tinnitus, high-frequency hearing loss) Nausea, vomiting, diarrhoea Auditory-vestibular toxicity Prolonged QT	Symptoms, baseline and interval audiograms Symptoms Symptoms, audiogram ECG
Clarithromycin	Hepatitis Taste disturbance Inhibited hepatic metabolism of rifabutin	Liver function tests Symptoms Symptoms
Cefoxitin	Fever, rash Eosinophilia, anaemia, leucopaenia, thrombocytopenia Interference with common assays to measure serum creatinine	Symptoms Full blood count Use alternative assay
Clofazimine	Discoloration of skin† Enteropathy (sometimes mimicking pancreatic insufficiency)‡ Nausea and vomiting	Symptoms Symptoms Symptoms
Co-trimoxazole	Nausea, vomiting, diarrhoea Anaemia, leucopaenia, thrombocytopenia Fever, rash, Stevens-Johnson syndrome	Symptoms Full blood count Symptoms
Ethambutol	Optic neuritis	Symptoms (loss of colour vision/acuity) Baseline and interval testing for colour vision and acuity‡ Ophthalmology opinion if symptoms occur Symptoms; nerve conduction studies
Imipenem	Peripheral neuropathy Hepatitis	Liver function tests
Imipenem (cont)	Nausea, vomiting, diarrhoea	Symptoms
Linezolid	Anaemia, leucopaenia, thrombocytopenia Peripheral neuropathy Optic neuritis	Full blood count Symptoms/clinical evaluation/electrophysiology Symptoms (loss of colour vision/acuity) Baseline and interval testing for colour vision and acuity Ophthalmology opinion if symptoms occur
Moxifloxacin	Nausea, vomiting, diarrhoea Insomnia, agitation, anxiety Tendonitis Photosensitivity Prolonged QT	Symptoms Symptoms Symptoms Symptoms ECG
Minocycline	Photosensitivity Nausea, vomiting, diarrhoea Vertigo Skin discolouration	Symptoms Symptoms Symptoms Clinical evaluation
Rifampin and rifabutin	Orange discolouration of bodily fluids (can stain contact lenses) Hepatitis Nausea, vomiting, diarrhoea Fever, chills Thrombocytopenia Renal failure (rifampin) Increased hepatic metabolism of numerous drugs	Symptoms Liver function tests Symptoms Symptoms Full blood count Blood tests Dose adjustment of other medications/serum levels where available
Rifabutin	Leucopaenia, Anterior uveitis (when combined with clarithromycin) Flu-like symptoms polyarthralgia, polymyalgia	Full blood count Symptoms Symptoms
Streptomycin	Nephrotoxicity	Regular serum streptomycin levels Regular serum creatinine levels Symptoms, baseline and interval audiograms
Tigecycline	Auditory-vestibular toxicity (tinnitus, high frequency hearing loss) Nausea, vomiting, diarrhoea Pancreatitis Hypoproteinaemia Bilirubinaemia	Symptoms Serum amylase§ Serum albumin Serum bilirubin

*Usually aiming for peak levels of 20–30 µg/mL and trough levels of <5–10 µg/mL.
†It may take up to 3 months for toxicity to resolve following cessation of clofazimine due to its long half-life.
‡Monthly checks if receiving 25 mg/kg/day.
§In individuals with pancreatic sufficiency.
CF, cystic fibrosis; MABSC, *Mycobacterium abscessus* complex; MAC, *Mycobacterium avium* complex.

Quel que soit le protocole thérapeutique, une analyse sanguine mensuelle en vue de la numération de la formule sanguine, et de l'évaluation des fonctions rénale et hépatique est conseillée (240).

La surveillance des patients vis-à-vis de la toxicité doit inclure les paramètres suivants (72):

- l'acuité visuelle (éthambutol et rifabutine) ;
- la distinction rouge-vert (éthambutol) ;
- l'audition et la fonction vestibulaire (amikacine, streptomycine, clarithromycine, azithromycine) ;
- les enzymes hépatiques (clarithromycine, azithromycine, rifabutine, rifampicine, isoniazide, éthionamide) ;
- la fonction rénale (amikacine et streptomycine) ;
- la numération des leucocytes et des plaquettes (rifabutine).

II.3.3 Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ou suivi thérapeutique des médicaments, vise à quantifier la relation entre la dose du médicament, la concentration plasmatique et la réponse clinique. Il cherche ainsi à maximiser la réponse thérapeutique tout en évitant la toxicité. Il est recommandé lorsque l'amikacine est administrée en IV ou quand la streptomycine est administrée en IV ou en IM. Les taux sériques sont mesurés et ajuster de façon à minimiser l'ototoxicité et la néphrotoxicité de ces ATB. Un tel suivi n'est pas recommandé en routine pour les autres ATB. Cependant, l'absorption des thérapies orales est souvent réduite chez les patients MV. C'est pourquoi le STP devrait être envisager chez les patients dont l'état ne s'améliore pas, malgré le suivi des recommandations, et chez ceux dont les traitements interagissent avec les antimycobactériens (65).

II.4 Après l'arrêt du traitement

Une TDM-HR thoracique est réalisée en fin de traitement. Les images obtenues sont comparées aux images datant d'avant l'initiation du traitement. La comparaison des images permet d'évaluer la réponse radiologique (65).

Les données de la littérature ne permettent pas de savoir si les patients MV ayant un antécédent d'IP-MNT font l'objet d'un suivi renforcé après l'arrêt du traitement. Néanmoins,

il paraît approprié de contrôler les sécrétions respiratoires des patients pour s'assurer de l'absence durable de MNT et pour détecter une rechute éventuelle.

Pour conclure ce chapitre, la **Figure 31** permet de visualiser le suivi des patients MV dans le temps (avant, pendant et après le traitement de l'IP-MNT).

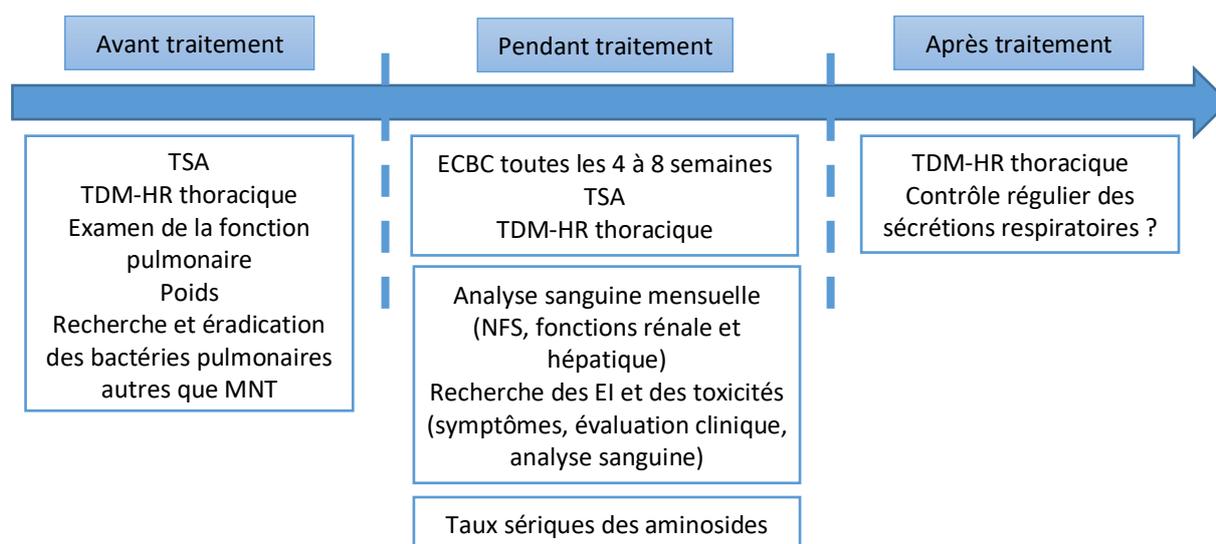


Figure 31 : Suivi chronologique des patients atteints de mucoviscidose, avant, pendant et après le traitement pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique.

TSA : test de sensibilité aux antibiotiques, TDM-HR : tomodensitométrie haute résolution, MNT : mycobactérie non tuberculeuse, ECBC : examen cyto bactériologique des crachats, NFS : numération formule sanguine, EI : effet indésirable

III Transplantation pulmonaire

Concernant la transplantation pulmonaire, la question est de savoir si celle-ci est contre-indiquée chez les patients MV porteurs de MNT ou si elle reste envisageable.

III.1 Arguments en faveur d'une contre-indication absolue

La pathogénicité des MNT et le risque d'infection sévère à MNT liée au traitement immunosuppresseur ont conduit certains auteurs à contre-indiquer la transplantation aux sujets mucoviscidosiques porteurs de MNT (165).

L'étude de Chalermkulrat *et al.* (281) a montré que l'isolement de MNT en pré-transplantation pulmonaire chez des patients MV augmentait le risque de développer une

infection à MNT en post-transplantation, particulièrement quand la MNT appartenait au complexe *abscessus*. Cependant, l'infection à MNT n'était retrouvée que chez 3,4 % des patients MV transplantés, localisée au thorax dans la majorité des cas et n'affectait pas la survie des patients (165).

Gilljam *et al* (282) ont rapportés trois cas de patients MV présentant une infection pulmonaire à MABSC en pré-opératoire. Ces patients ont développé des infections disséminées et des abcès cutanés causés par *M. abscessus* après la transplantation. De même, Knoll *et al.* (283) ont recensé sept cas de patients MV, porteurs de *M. abscessus* avant la transplantation, ayant développé une infection post-opératoire au site chirurgical.

Ainsi, comme le soulignent Parkins et Floto (57), les infections pré et/ou post-transplantation à MABSC peuvent être responsables d'une augmentation de la morbidité, voire d'une mortalité post-opératoire plus importante. Ces observations expliquent pourquoi de nombreux centres de transplantation (localisation géographique non précisée) ont considéré les infections pulmonaires actives à MABSC comme une contre-indication absolue à la greffe pulmonaire chez les patients MV (88). Ces données sont néanmoins à nuancer, en raison des résultats observés dans diverses études.

III.2 Arguments en faveur d'une contre-indication relative

En Suède, la survie post-transplantation est bonne, y compris chez les patients porteurs d'une infection respiratoire à *M. abscessus* avant la greffe pulmonaire (284). Comme le montre la **Figure 32**, les courbes de survie post-transplantation des patients MV infectés à MABSC ou non sont superposables ; il n'y a donc pas de différences entre ces deux groupes de patients en termes de survie (285).

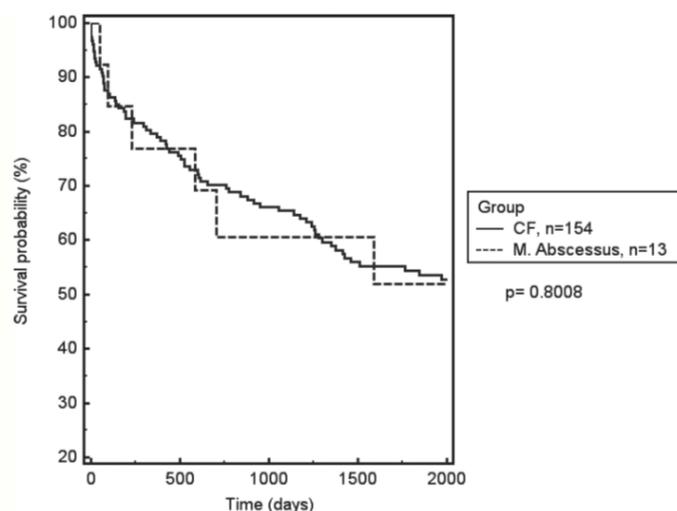


Figure 32 : Courbes de survie post-transplantation des patients mucoviscidosiques infectés par une bactérie du complexe *abscessus* (pointillés, n=13) par comparaison à des patients mucoviscidosiques non infectés par une mycobactérie (traits pleins, n=154). (285)

De plus, plusieurs études considèrent que la transplantation est faisable chez les patients MV ayant un antécédent d'IP-MNT ou atteints d'une infection respiratoire active à *M. abscessus*, bien que des complications post-opératoires puissent se produire (104,285–287).

Ces constatations incitent à rejeter l'idée que l'isolement de MNT soit une contre-indication absolue à la transplantation pulmonaire. En revanche, elles suggèrent la nécessité d'un dépistage actif des MNT, notamment du complexe *abscessus*, en amont, pour prendre en compte le risque d'infection sévère en post-transplantation (165,288,289). Les IP-MNT, y compris à MABSC, peuvent donc être considérées comme une contre-indication relative à la transplantation pulmonaire (281,282). Les recommandations internationales pour la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire, publiées en 2006 et formulées par l'*International Society for Heart and Lung Transplantation*, ont ainsi inscrit la colonisation par des mycobactéries hautement résistantes ou hautement virulentes dans les contre-indications relatives pour la sélection d'un candidat à la transplantation pulmonaire (65,290). Selon la CFF et l'ECFS, un antécédent ou la présence de MNT au niveau respiratoire n'empêchent pas les patients d'être de potentiels candidats pour une transplantation pulmonaire (65).

Concernant le complexe *abscessus*, il reste à définir les éventuelles différences en matière de pronostic post-opératoire, selon la sous-espèce (*abscessus*, *massiliense* ou *bolletii*) infectant le patient au moment de la transplantation (291). A ce sujet, Roux *et al.* (104) ont montré que *M. abscessus* subsp. *massiliense* était éradiqué après la transplantation (2 patients sur 2), contrairement à la sous-espèce *abscessus* (0 patient sur 2).

III.3 Recommandations pratiques

En pratique, tous les individus MV pour qui une transplantation pulmonaire est envisagée sont dépistés pour une IP-MNT. Ensuite, les sujets candidats à une greffe pulmonaire et souffrant d'une IP-MNT débutent un traitement antimycobactérien, avant de pouvoir être inscrits sur une liste de transplantations (65,288). Les patients traités qui présentent des cultures négatives séquentielles, de même que ceux ayant terminé leur traitement et présentant une éradication apparente de la MNT, sont éligibles à l'inscription sur la liste des transplantations. En présence d'infections à MAC ou MABSC persistantes malgré un traitement adéquat, les patients peuvent également être orientés vers une transplantation pulmonaire, en dépit des risques post-transplantation potentiels (65).

Une fois la greffe pulmonaire réalisée, les cliniciens doivent porter une attention particulière au risque de récurrence de l'infection à MABSC (281). Afin de minimiser le risque de récurrence, Zaidi *et al.* (289) suggèrent de traiter les patients MV infectés par une MNT avant, pendant et après la transplantation.

IV Prévention des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques

La prévention de la transmission et de l'acquisition des mycobactéries atypiques concerne tous les patients MV, y compris ceux ayant subi une transplantation hépatique ou pulmonaire. L'éducation des patients MV, de leur entourage et du personnel soignant au contact des patients MV est nécessaire à l'application des mesures de prévention. La prévention est l'affaire de toute personne en contact direct ou indirect avec un patient MV (292).

IV.1 Prévention de la transmission des mycobactéries atypiques

La prévention de la transmission des MNT s'impose du fait des épidémies à *M. abscessus* subsp. *massiliense* rapportées (128,133), preuves qu'il existe un risque de transmission croisée entre les patients MV. Cependant, il est encore difficile de savoir si ce risque est propre à la sous-espèce *massiliense* ou généralisé à l'espèce *abscessus* voire aux MNT

(239). L'étendue des mesures préventives (à la sous-espèce, l'espèce ou aux MNT) est donc incertaine.

IV.1.1 Prévention en établissement de soins

En établissement de soins, les mesures visant à prévenir les infections croisées entre patients MV sont indépendantes du statut microbiologique. En effet, ces mesures préventives s'appliquent à tous les patients MV, qu'ils soient porteurs ou non d'un micro-organisme pathogène. Les seules recommandations visant à prévenir les IP-MNT dans la MV émanent de l'association britannique *Cystic Fibrosis Trust* et ne traitent que du MABSC. Elles ont été publiées en 2013 et reprennent les précautions communes à tous les patients MV (277).

IV.1.1.1 L'hygiène des mains

L'hygiène des mains est la mesure la plus importante pour protéger les patients MV, de la transmission et de l'acquisition d'organismes pathogènes (292). Lorsque les mains sont visiblement sales, elles sont lavées à l'eau et au savon (savon antiseptique contenant du gluconate de chlorhexidine de préférence). Sinon, les solutions hydro-alcooliques sont à favoriser car elles sont plus efficaces pour réduire la contamination bactérienne (292). Le **Tableau 29** présentent les occasions de se laver les mains pour le personnel soignant, les patients et leur famille.

Tableau 29 : Liste (non exhaustive) des opportunités pour l'hygiène des mains par le personnel soignant, les patients atteints de mucoviscidose (patients MV) et leur famille, d'après Saiman *et al.* (292).

	Personnel soignant	Patients MV	Membres de la famille
A l'entrée dans l'établissement de soin* ou la chambre du patient MV	X	X	X
A la sortie de l'établissement de soin* ou la chambre du patient MV	X	X	X
Avant et après le contact avec un patient	X	NA	NA
Avant et après les tests de la fonction pulmonaire	X	X	NA
Après l'obtention d'un prélèvement respiratoire	X	X	X
Après avoir toussé	X	X	X
Avant de mettre et après avoir enlevé des gants	X	NA	NA
Quand les mains sont contaminées par des sécrétions respiratoires	X	X	X
Avant et après le nettoyage et la désinfection du matériel de nébulisation	X	X	X
Avant d'enfiler des gants pour la réalisation d'un procédé aseptique	X	NA	X ^a
Après avoir été aux toilettes	X	X	X

X : applicable à cette population ; NA : non applicable à cette population

* Etablissement de soin prenant en charge des patients MV (centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose en France)

^a En cas de procédé impliquant un cathéter veineux central

De plus, les ongles artificiels et les bijoux doivent être évités car ils représentent une importante source de contamination bactérienne (292).

IV.1.1.2 L'équipement de protection individuelle

IV.1.1.2.1 Le personnel soignant

Les directives européennes et américaines n'ont pas les mêmes recommandations en ce qui concerne l'équipement de protection individuelle du personnel soignant. Aux États-Unis, il est demandé au personnel soignant de porter des gants et une blouse à manches longues en cas de contact avec un patient MV ou son environnement (292). En Europe, il est recommandé de porter des gants, et d'enfiler une blouse à manches longues ou de mettre un tablier, uniquement en cas de contact physique avec les patients. Il n'y a pas de précaution particulière en cas de contact avec l'environnement du patient (277,293).

Le personnel n'est pas tenu de porter un masque facial en routine lors des soins aux patients MV (277,292). Les masques faciaux sont à usage unique. Ils sont changés dès qu'ils sont endommagés, souillés, humides ou s'il devient difficile de respirer à travers (292).

IV.1.1.2.2 Les patients et leur entourage

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander aux patients et à leur famille de porter une blouse et des gants en établissement de soin ou en dehors (292).

Les recommandations divergent sur le port du masque. Les directives américaines recommandent le port d'un masque chirurgical par tous les patients MV lorsqu'ils sont dans un établissement de soins (292). De même, pour Schaffer *et al.* (293), l'emploi universel des masques par les patients MV dans les établissements de soins semble approprié pour se protéger eux-mêmes et protéger les autres des infections. En revanche, la *Cystic Fibrosis Trust* britannique estime que les données sont insuffisantes pour recommander le port d'un masque en cas de possible infection respiratoire à MABSC (277).

IV.1.1.3 L'isolement géographique des patients

L'isolement géographique des patients MV permet d'éviter tout contact, direct ou indirect, entre eux. Les recommandations américaines et européennes conseillent un isolement géographique de tous les patients MV, quel que soit leur statut microbiologique (porteur d'un pathogène ou non) (292). Ainsi, tous les patients MV doivent être admis dans des chambres

individuelles avec des sanitaires (salle de bain, toilettes) dédiés (277). De plus, la chambre des patients doit être bien ventilée et leur porte doit rester fermée. Idéalement, les chambres devraient être à pression négative (277,293).

Toujours dans l'idée d'éviter le contact entre patients MV, les salles d'attente communes doivent être évitées ; les patients doivent être directement admis en salle d'examen (293). Les lieux communs comme la pharmacie et le service de radiologie sont également à prendre en compte (277). Ainsi, pour minimiser le temps d'attente des patients MV dans les pièces communes ou les salles d'attente, une gestion de leur parcours à l'hôpital pourrait être envisagée (292). Le **Tableau 30** présente des exemples de stratégies pouvant être mises en place et visant à diminuer le risque de transmission des aérosols. Le principe des stratégies présentées est de garder au moins deux mètres de séparation entre les patients MV, distance que parcourent les gouttelettes infectieuses.

Tableau 30 : Stratégies pour la prévention et le contrôle des infections dans les centres spécialisés dans la mucoviscidose afin de minimiser le risque de transmission de potentiels pathogènes dans un rayon de deux mètres. (292)

	Specific strategies	Comments
Scheduling	Stagger clinic schedule Place patient in exam room immediately	Assess space available and patient needs
Registration area	Individuals with CF put on masks either on entry into the hospital or on entry into the clinic area Maintain a distance of at least 6 feet (2 meters) between all people with CF Provide hand hygiene supplies Provide tissues and covered receptacles Provide masks of different sizes	Hand hygiene performed by people with CF and families when entering and leaving CF clinic Consider logistics of obtaining mask on entry into the hospital building
Waiting room	Continue strategies used in registration area “No waiting in waiting room” Call patients’ cell phones when exam room available No common toys or computers Instruct patients and families to bring their own toys, books, iPods, iPads, etc	Advise people with CF, if necessary, to wait in another identified location where no others with CF will be present
Common areas	No congregating in hallways, laboratories, radiology, etc	Advise individuals with CF to wear mask in cafeteria, as others with CF may be present
Exam room activities	Obtain heights and weights in exam rooms Provide hand hygiene products in exam room Rotate interdisciplinary staff through exam rooms Encourage people with CF and families to observe staff perform hand hygiene All staff members don gowns and gloves either before or on entry into exam room Disinfect stethoscopes or other equipment that is shared among patients by means of alcohol swabs, per manufacturer’s instructions, or according to local hospital policy People with CF do not need to wear a mask in exam room	People with CF and family members should perform hand hygiene before entering and after leaving the exam room People with CF should perform hand hygiene after coughing or having contact with respiratory tract secretions (eg, after pulmonary function testing or obtaining culture, accidental contamination of hands when coughing) Empower people with CF and families to remind healthcare personnel to perform hand hygiene or use gowns and gloves (can remind verbally or with nonverbal cues)
PFTs	Provide hand hygiene products in PFT labs All staff don gowns and gloves prior to performing PFTs Use one of the following options: 1. Perform in exam room at start of clinic visit 2. Perform in PFT lab, allow 30 minutes to elapse before next CF patient enters lab 3. Perform in negative pressure room 4. Perform in room with HEPA filters	Clean surface of PFT machines and other high-touch surfaces (eg, computer keyboard, door handles) after each patient Use disposable mouthpiece for each patient Patients should not touch PFT machines or computers
Restrooms	Keep mask on when entering and using restroom Perform hand hygiene before and after using restroom	Construction of single-person restrooms preferred
Respiratory specimens	Obtain in exam room at start of clinic visit	No additional comments
Clinic cleaning ^a	Exam rooms should be cleaned and disinfected by trained personnel (eg, member of CF team or environmental services) after each patient using a 1-step process and EPA-registered hospital-grade disinfectant/detergent designed for healthcare facilities Schedule daily cleaning by environmental services of exam rooms and common areas, including registration area, waiting room, PFT lab, sinks, and bathrooms in accordance with local hospital policy; include audits of cleaning	Clean and disinfect the following: 1. Horizontal surfaces (eg, exam tables, chairs, desks) 2. Items people with CF may touch (eg, PFT machines, blood pressure cuffs) 3. Items healthcare personnel may touch (eg, computer keyboards, sinks)

NOTE. EPA, Environmental Protection Agency; HEPA, high-efficiency particulate; PFT, pulmonary function test.

^a See the Centers for Disease Control and Prevention website for downloadable tools and informational brochures (<http://www.cdc.gov/HAI/toolkits/Evaluating-Environmental-Cleaning.html>).

IV.1.1.4 Les examens et les soins

Les séances de kinésithérapie et autres exercices proposés au patient doivent se dérouler dans la chambre de celui-ci, dans la mesure du possible. Lorsque les exercices sont réalisés dans des parties communes, ces derniers sont faits individuellement et en fin de journée (277).

La spirométrie doit être réalisée dans la chambre du patient, ainsi que la collecte des échantillons respiratoires (293). Les échantillons respiratoires doivent être couverts après prélèvement et le matériel souillé doit être placé dans une poubelle à déchets de soins infectieux immédiatement après usage. Le matériel doit être à usage unique ou appartenir au patient lui-

même. Le matériel hospitalier doit être décontaminé, nettoyé et séché entre chaque patient, selon les recommandations établies dans chaque établissement (277).

Les tests fonctionnels respiratoires autres que la spirométrie sont faits dans une pièce bien ventilée (taux de renouvellement d'air : au moins 12 volumes par heure), à distance des autres patients. Les pièces sans renouvellement d'air doivent être laissées inoccupées entre trente minutes et une heure avant d'être nettoyées et requièrent une désinfection pour éliminer les particules atmosphériques. D'autres solutions consistent à réaliser les examens de la fonction pulmonaire dans des salles à pression négative ou dans des pièces où une filtration haute efficacité pour les particules de l'air (ou *high-efficiency particulate air*, HEPA) est en place (293). Une fois le test pulmonaire terminé, un intervalle d'au moins une heure doit être respecté dans la pièce avant de pouvoir accueillir un autre patient. Ceci permet de laisser du temps à la dispersion d'une éventuelle contamination atmosphérique (277).

Pour une prévention optimale des infections croisées dans la MV, la *Cystic Fibrosis Trust* recommande que toute nouvelle installation à destination des patients MV prenne en compte l'espace nécessaire pour l'intégration des équipements d'exercice dans les chambres des patients, ou prévoie plusieurs salles de sport de façon à pouvoir laisser un intervalle d'une heure entre chaque patient (277).

IV.1.1.5 Nettoyage et désinfection de l'environnement

Chaque établissement doit mettre en place des recommandations locales et une procédure pour le contrôle des infections. Ainsi, la chambre des patients et tout équipement ayant été en contact avec eux sont nettoyés et désinfectés selon la procédure établie au sein de l'établissement (277).

Il est important de garder à l'esprit que le complexe *abscessus* persiste malgré son exposition à des biocides communément utilisés en milieu hospitalier (acétone, propan-2-ol, diéthylène glycol, isothiazolin-3-ones, chlorhexidine, alcool). Il est donc urgent de définir un produit capable d'éliminer les MNT, et en particulier le MABSC, pour des mesures préventives efficaces (294). A titre d'exemples, l'acide acétique, d'une part, permet d'éliminer les biofilms formés par le MABSC (295). D'autre part, les systèmes de désinfection automatique, tels que les vapeurs de peroxydes d'hydrogène ou le nettoyage par les ultraviolets, sont prometteurs mais nécessitent de plus amples études pour les intégrer aux recommandations (292).

IV.1.2 Prévention en dehors des établissements de soins

La meilleure façon d'éviter la transmission des MNT, et tout autre pathogène connu pour affecter les poumons des patients MV, est de ne pas avoir de contact, direct ou indirect, entre eux. Cette règle s'applique aussi bien en établissement de soins que lors d'évènements intérieurs ou extérieurs, qu'à l'école ou à l'université (292).

- Concernant les **évènements se déroulant en intérieur**, un seul patient MV devrait y assister selon les organisations américaines, canadiennes et britanniques (292,296,297). L'association danoise pour la MV, dans ses recommandations de 2014, autorisait encore la présence de plusieurs patients MV lors d'évènements intérieurs, à condition qu'aucun des pathogènes transmissibles préalablement listés ne soit retrouvé dans leurs cultures respiratoires. Les patients devaient alors respecter une distance de deux mètres entre eux mais le port du masque n'était pas requis (330).
- Pour les **évènements se passant à l'extérieur**, une distance minimale de deux mètres entre des patients MV est conseillée par les directives américaines et canadiennes (292,296). De plus, lors des évènements de la *Cystic Fibrosis Canada*, les organisateurs proposent aux patients MV de s'identifier par des vêtements, des étiquettes ou des bracelets, ceci afin de leur permettre de se reconnaître mutuellement (296).
- **Au cours de leur scolarité et de leurs études supérieures**, le principe de séparation est le même pour les patients MV. Ils doivent être dans des classes séparées, ne pas partager le même bureau, ni les mêmes salles de pause, avoir des emplois du temps différents, etc. (292).

Ces mesures strictes de séparation des patients MV sont sources de débat du fait de la stigmatisation et de l'exclusion sociale qu'elles engendrent auprès de cette population. Pour faciliter leur acceptation il semble important d'expliquer le bien-fondé de ces mesures et le bénéfice pour les patients (298). De plus, Saiman *et al* (292), ont envisagé des stratégies pour minimiser l'impact psychosocial négatif des précautions d'isolement auprès des patients MV (**Tableau 31**).

Tableau 31 : Possibles stratégies visant à minimiser l'impact psychosocial négatif des mesures de séparation auprès des patients atteints de mucoviscidose, d'après Saiman *et al.* (292).

Intégrer les patients MV et leur famille dans les discussions des plans de soins quotidiens
Encourager les visites de personnes non MV
Fournir des activités supplémentaires pour aider les enfants à passer le temps (ex : fournitures pour travaux plastiques, tableau, jeux de cartes)
Mettre à disposition une télévision, des DVD et des jeux vidéo
Envisager la zoothérapie
Solliciter le personnel de l'hôpital ou des volontaires chargés du bien-être des enfants
Permettre l'utilisation de l'ordinateur et l'accès aux e-mails
Donner une information écrite et individualisée à propos de la nécessité des mesures d'isolement géographique
Augmenter le soutien psychologique
Amener des objets familiers de la maison
Autoriser la sortie de sa chambre (si possible) accompagné d'un membre du personnel qualifié au moins une fois par jour
Mettre en place une salle de jeux individuelle avec un nettoyage de la pièce après la sortie du patient
Fournir un agenda journalier des interventions médicales
S'assurer d'un échange constant avec le personnel soignant

En France, les recommandations ne semblent pas en faveur de la séparation des patients en dehors des établissements. Les patients doivent apprendre à éviter les contacts avec les sécrétions bronchiques des autres patients MV et procéder à une désinfection fréquente des mains. Il faut tout de même noter que ces recommandations datent de 2003 et qu'elles ne mentionnent pas le risque de transmission des MNT (299).

IV.2 Prévention de l'acquisition des mycobactéries atypiques

IV.2.1 Mesures environnementales

Certaines précautions environnementales peuvent réduire l'exposition aux MNT (**Tableau 32**). Il n'a cependant pas été démontré que ces précautions impactaient le développement d'IP-MNT (239). Selon Falkinham, les mesures listées dans le **Tableau 32** visent à réduire l'exposition à *M. avium* uniquement. Elles n'ont pas fait l'objet d'études et sont basées sur les connaissances disponibles sur l'écologie et les caractéristiques de *M. avium* (70).

Tableau 32 : Mesures permettant de réduire l'exposition domestique à *Mycobacterium avium*, d'après Falkinham (70).

Vidanger et remplir le réservoir d'eau chaude du chauffe-eau toutes les deux semaines
Augmenter la température du chauffe-eau à 55°C ou plus
Enlever et nettoyer les pommes de douche (désinfection à l'eau de javel concentrée pendant 30 min)
Remplacer la pomme de douche par une produisant des jets et non une fine bruine (orifices > 1 mm de diamètre) pour diminuer l'aérosolisation
Réduire les expositions aux aérosols dans la salle de bain (ouverture des fenêtres si possible ou extraction de l'air grâce à un ventilateur)
Installer une douche et des filtres aux robinets qui éliminent les bactéries (taille des pores $\geq 0,45 \mu\text{m}$ de diamètre)
Remplacer les filtres à base de charbon actif en granulés toutes les deux semaines.
Se débarrasser de tout humidificateur
Arrêter l'humidificateur dans le système de chauffage, ventilation et climatisation
Faire bouillir l'eau pendant 10 min permet de tuer les mycobactéries
Éviter les poussières des terres de rempotage en portant un masque et en mouillant le sol

Pour diminuer l'exposition des personnes MV aux MNT, il convient également d'éviter l'utilisation de l'eau du robinet pour le rinçage des divers ustensiles et appareils (239).

Mullis et Falkinham vont plus loin. Selon eux, le fait de savoir quels matériaux de tuyauterie engendrent la plus petite charge en MNT pourrait permettre aux habitants de réduire leur exposition à ces mycobactéries en faisant changer la plomberie (123).

Enfin, d'après les hypothèses suggérées par Falkinham (70), les services des eaux pourraient jouer un rôle dans la réduction du nombre de souches de *M. avium* dans l'eau. En effet, une réduction de la turbidité de l'eau et du taux de nutriments peut diminuer la quantité de *M. avium* et des autres mycobactéries aquatiques à la sortie des stations d'épuration.

IV.2.2 Mesures liées aux soins

L'eau du robinet doit être bannie des blocs opératoires, des soins et des techniques de nettoyage des appareils. Ainsi, le patient ne doit pas boire ni se rincer la bouche avec de l'eau du robinet avant que les expectorations soient collectées (72).

Lors des injections locales, mieux vaut éviter l'emploi du chlorure de benzalkonium comme antiseptique cutané car il permet la croissance des mycobactéries dont *M. abscessus*. Il faut également éviter les flacons multidoses, sources de contamination (72).

IV.2.3 Prophylaxie médicamenteuse

IV.2.3.1 Vaccin BCG

Le vaccin BCG (bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin vivant. En France, il est recommandé chez les enfants à risque d'être exposés à l'agent de la tuberculose (41). Du fait d'une certaine efficacité du BCG sur les MNT, Iordache *et al.* (35) proposent en outre de vacciner systématiquement les enfants MV. Cette idée n'a cependant pas été intégrée aux recommandations vaccinales françaises (300).

IV.2.3.2 Azithromycine

Comme précédemment évoqué, l'azithromycine est utilisée au long cours dans la MV pour ses propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Elle permet d'améliorer la fonction respiratoire des patients, en particulier chez les patients chroniquement infectés par *P. aeruginosa* (301). En revanche, le rôle que joue l'azithromycine dans la survenue des IP-MNT est mal connu. Alors que certaines études concluent que l'exposition à ce macrolide constitue un facteur de risque (100), d'autres suggèrent qu'il protège des IP-MNT (39,152,159,165). Pour Binder *et al.* (159), l'azithromycine à long terme dans la MV semble prévenir les infections à MNT mais les raisons et mécanismes restent à élucider. En 2015, Coolen *et al.* (152) ont conclu que l'azithromycine pouvait être utilisée en prophylaxie primaire contre les IP-MNT chez les patients MV. Cependant, comme le soulignent Catherinot *et al.* (72), la prévention des colonisations ou infections pulmonaires à MABSC avec un traitement continu par azithromycine à faible dose n'est, la plupart du temps, pas efficace. En revanche, l'idée que les traitements antibiotiques puissent prévenir le développement du MAC au sein des voies respiratoires reste envisageable (95).

Compte tenu des connaissances actuelles et de l'important bénéfice thérapeutique qu'a l'azithromycine dans la MV, celle-ci doit être maintenue chez les patients atteints par cette maladie génétique. Néanmoins, en cas d'isolement de MNT, l'arrêt de l'azithromycine paraît raisonnable pour éviter l'émergence de souches de MNT résistantes aux macrolides (165).

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: Mme BERTHELON Audrey

Les mycobactéries atypiques occupent une place grandissante dans la mucoviscidose depuis leur émergence dans les années 1990. Les complexes *avium* et *abscessus* sont les plus rencontrés au niveau pulmonaire. Plus particulièrement, le complexe *Mycobacterium abscessus* et ses sous-espèces *abscessus*, *massiliense* et *bolletii* occupent une place singulière au sein des mycobactéries atypiques. En effet, il est responsable d'épidémies à transmission interhumaine et le pronostic des infections respiratoires qu'il engendre est sombre du fait de son importante virulence.

Le diagnostic des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses repose sur les critères cliniques, radiologiques et microbiologiques proposés par l'*American Thoracic Society* et l'*Infectious Diseases Society of America*. Il est cependant plus difficile à poser dans un contexte de mucoviscidose car les symptômes et les lésions observées à l'imagerie ne sont pas spécifiques de l'infection. La mise en évidence au niveau pulmonaire d'une mycobactérie atypique n'implique pas systématiquement un traitement. La décision de traiter ou non dépend de la balance bénéfice-risque pour chaque patient. Le traitement repose essentiellement sur l'antibiothérapie, dont le protocole varie selon le complexe à traiter et le profil de sensibilité de la bactérie aux macrolides. Quoiqu'il en soit, la thérapie comporte plusieurs antibiotiques généralement administrés pendant un an après que la négativation des cultures soit constatée. Les traitements adjuvants (vitamine D, monoxyde d'azote, facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophages) sont également intéressants pour l'éradication des complexes *avium* et *abscessus* mais de plus amples études sont nécessaires avant qu'ils soient généralisés. Le recours aux traitements chirurgicaux est exceptionnel dans la mucoviscidose du fait du caractère diffus des lésions pulmonaires et de la morbidité associée. La transplantation pulmonaire peut être envisagée en cas d'antécédent d'infection respiratoire à mycobactérie non tuberculeuse voire en cas d'infection persistante, malgré les risques de complications. Les patients sont suivis avant (dépistage), pendant (efficacité et tolérance) et après le traitement. La prévention d'une infection pulmonaire par ces micro-organismes est nécessaire du fait du déclin de la fonction pulmonaire qu'ils engendrent et de la difficulté de leur éradication. Les mesures préventives s'appliquent à tous les patients atteints de mucoviscidose et consistent à éviter tout contact entre eux, la transmission par des objets contaminés et les expositions à risque. Elles visent à empêcher toute transmission et toute nouvelle acquisition de ces bactéries. Le vaccin

par le bacille de Calmette et Guérin et la prise d'azithromycine à faible dose au long cours sont, quant à eux, utilisés en prophylaxie primaire.

L'éradication des mycobactéries atypiques des poumons des patients mucoviscidosiques reste difficile en raison de leur multirésistance aux antibiotiques et de la mauvaise tolérance des protocoles adéquats. C'est pourquoi, l'un des objectifs actuels est d'augmenter l'efficacité et la tolérance, au travers de nouvelles cibles thérapeutiques et des synergies d'activité entre antibiotiques, qui feront naître de nouveaux protocoles. Par ailleurs, l'étude PATIENCE vise à développer un algorithme standardisé de traitement efficace pour les infections pulmonaires par le complexe *avium* ou une des trois sous-espèces de *M. abscessus* dans un contexte de mucoviscidose. Les premiers résultats paraîtront en 2023, et devraient permettre de traiter chaque patient de façon personnalisée.

En France, les recommandations en matière de prévention de l'acquisition et de la transmission des mycobactéries non tuberculeuses manquent véritablement. Pourtant, ces dernières pourraient s'avérer très utiles pour lutter contre le développement de ces bactéries, aussi bien en établissement de soin que dans le quotidien des patients atteints de mucoviscidose. L'une des priorités serait donc d'établir des recommandations en vue de prévenir toute infection à mycobactéries atypiques chez ces patients.

Le Président de la thèse,

Nom : **Pr F. LAURENT**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **18 MAI 2018**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

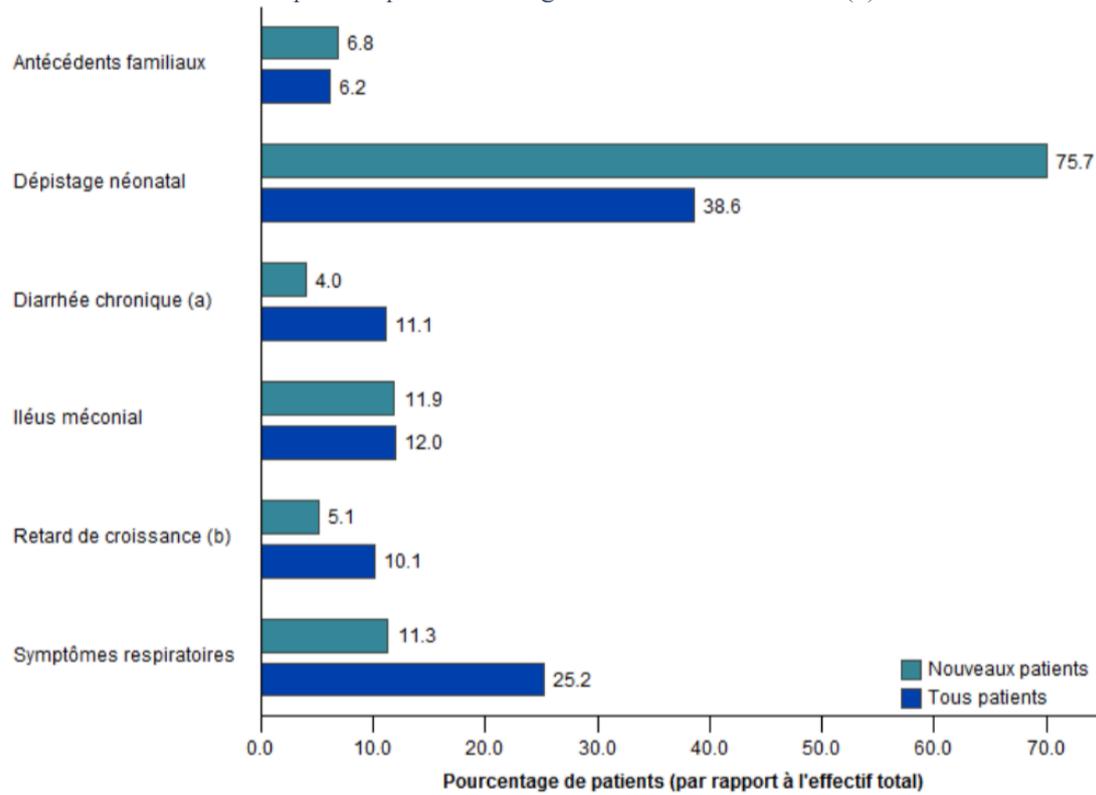
ANNEXES

Annexe 1 : Recommandation de vaccination dans la population générale et chez des patients atteints de mucoviscidose. (41)

	Schémas vaccinaux dans la population générale	Recommandations concernant les patients atteints de mucoviscidose
Vaccins du calendrier vaccinal		
Diphtérie, tétanos, poliomyélite Coqueluche <i>Haemophilus influenzae</i> de type b <i>Pneumocoque</i>	M2, M3, M4, M16-M18, 6 ans, 11-13 ans, 16-18 ans, puis tous les 10 ans M2, M3, M4, M16-M18, 11-13 ans, puis 1 rappel à l'âge adulte M2, M3, M4, M16-M18 Prevenar 13 : 2 doses à M2 et M4 et rappel à l'âge de 12 mois ;	Mêmes recommandations Mêmes recommandations Mêmes recommandations Prevenar 13 : 3 doses M2, M3, et M4 et rappel entre 12 et 15 mois Pneumo 23 : une dose à l'âge de 24 mois au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar Mêmes recommandations Contre-indiqué après transplantation
Hépatite B Rougeole, oreillons, rubéole	M2, M3, M16-M18, rattrapage jusqu'à 16 ans révolus 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle, la première à l'âge de 12 mois	Mêmes recommandations Contre-indiqué après transplantation
Papillomavirus humain (HPV)	À l'âge de 14 ans et en rattrapage entre 15 et 23 ans ; - vaccin quadrivalent : 3 injections (0, 2, 6 mois) - vaccin bivalent : 3 injections (0, 1, 6 mois)	Si possible avant transplantation (dès l'âge de 9 ans)
Méningocoque du groupe C	Entre 1 et 2 ans et en rattrapage jusqu'à 24 ans : une injection unique	Mêmes recommandations
BCG	Une injection, possible dès la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans dans les groupes à risque	Contre-indiqué avant et après transplantation
Vaccins recommandés		
Grippe	Pas de vaccination généralisée	Vaccination annuelle à partir de l'âge de 6 mois (vaccination de l'entourage)
Hépatite A	Pas de vaccination généralisée	Vaccination recommandée à partir de l'âge de 1 an : une injection et un rappel 6 à 12 mois plus tard
Varicelle	Adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas); Femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué); Femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse dans les suites d'une première grossesse; Adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie est facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption	Vaccination à partir de 12 mois (2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle) Enfants non immunisés, dans les 6 mois précédant une transplantation d'organes : 2 doses de vaccin à un mois d'intervalle + surveillance du taux d'anticorps après la transplantation Contre-indiqué après transplantation
Rotavirus	Pas de recommandation généralisée	Mêmes recommandations

Note : Pneumo 23® ne se fait plus, remplacé par Pneumovax®

Annexe 2 : Circonstances les plus fréquentes du diagnostic de mucoviscidose. (3)



(a) Diarrhée chronique / stéatorrhée / malabsorption

(b) Retard de croissance / malnutrition

Annexe 3 : Tableau récapitulatif du suivi du patient atteint de mucoviscidose. (33)

	Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostic sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodiques (4)	Situations spécifique (5)
CONSULTATIONS					
Médicale	x	x	x	x	
Infirmière coordinatrice	x	x	x	x	
Kinésithérapeute	x	x	x	x	
Diététique	o	o	x	x	
Psychologue	x	x	x	x	
Assistante sociale	x	x	o	x	
Education thérapeutique			x		
Spécialisées				o	x
DIAGNOSTIC					
Trypsinémie	x				
Test de la sueur	x	x		o	
Génétique CFTR	x	x		o	
Mesures de l'activité CFTR (Différence de potentiel nasale, courant court circuit sur biopsie rectale)	o	o		o	
Elastase	x	x			
Stéatorrhée	o	o	o		
Echographie abdominale	o	x			
RESPIRATOIRE					
Examen clinique/SPO2%	x	x	x	x	
Cs Kinésithérapeute	x	x	x	x	
EFR Courbe débits volume ± test de réversibilité		x	x	x	
EFR plethysmographie		o	x	x	
LCI/ROF			o	o	
Test de marche de 6 min				o	
VO2max				o	
Gaz du sang (PvCO2 ou PcCO2)			o		x
Enregistrement nocturne SPO2 (PCO2)					x

	Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostic sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodiques (4)	Situations spécifique (5)
Rx Thorax		x	o	x	
TDM thoracique				o	x
Angioscanner					x
IRM pulmonaire				o	x
Bilan allergologique				o	
Fibroscopie bronchique (LBA)					x
INFECTIEUX					
ECBC après kiné au laboratoire CRCM Etude bactériologique et mycologique	x	x	x	x	
Recherche mycobactérie		o	o	x	
IgE totales		o	o	x	
IgE aspergillaire		o	o	x	
Prick test aspergillus fumigatus		o	o	x	
Sérologie aspergillaire		o	o	x	
Dosage antifongique					x
Dosage antibiotiques					x
Coproculture (clostridium.sp)				o	x
Hémoculture					x
INFLAMMATOIRE					
VS			o	o	x
CRP			o	o	x
IgG, IgA, IgM		x	o	x	
GASTRO-ENTERO-HEPATIQUE & NUTRITIONNEL					
Examen clinique, Poids, Taille, IMC	x	x	x	x	
Transaminase, γGT, Phosphatases alcalines, bilirubine,		x	o	x	
Vitamine A, vitamine E, TP	x	x	o	x	
Albuminémie		o		x	
Electrophorèse des protéines				o	
RBP, préalbumine, oligoéléments, vitamine K				o	
ASCA-ANCA					x
Calprotectine				o	x

	Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostic sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodiques (4)	Situations spécifique (5)
IgA transglutaminase					x
Echographie doppler hépatique et digestive				x	x
Fibroscan					x
IRM/TDM abdominal					x
Endoscopie digestive haute					x
Endoscopie digestive basse					x
Marqueurs dépistage cancer digestif				o	x
Autres: videocapsule, TOGD, PH métrie, manométrie					x
Cs spécialisée gastro enterologie, hépatologue					x
ORL					
Cs spécialisée		o	o	x	x
Ecouvillonnage méat moyen Examen bactériologique, mycologique		o	o		x
Nasofibroscopie		o	o		x
TDM sinus					x
Audiogramme				o	
Tests olfactifs					x
PHOSPHO-CALCIQUE, OSSEUX, ARTICULAIRE					
Recherche douleurs, déformations, et examen clinique			x	x	
25OH-VitD	x	x	o	x	
PTH, ostéocalcine,				x	
Calcium, phosphore			o	x	
Ostéodensitométrie				x	
TDM, Rx					x
Calciurie, phosphaturie				o	
autres marqueurs resorption osseuse (cross-laps etc..)				o	
CROISSANCE & PUBERTE					
Taille, examen clinique puberté			x	x	
Âge osseux				o	
Tests endocriniens					x
Cs spécialisée (endocrinologue, gynécologue adolescent)					x

	Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostic sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodiques (4)	Situations spécifique (5)
METABOLISME & RENAL					
Poids, TA, pertes urinaires		o	x	x	
Cs spécialisée (diabétologue, néphrologue, urologue)				o	x
Ionogramme			o	x	
Urée/creat urinaire, protéinurie				x	
Glycémie à jeûn et postprandiale				x	
HGPO				x	
HBA1C			o	x	
Holter glycémique					x
Glycosurie, cétonurie					x
Bilan lipidique				x	
Microalbuminurie				o	
Oxalurie					o
Echographie rénale					o
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE - FERTILITE					
Consultation spécialisée (patients adultes)				x	x
OPHTALMOLOGIQUE					
Consultation spécialisée				o	x
CARDIOLOGIQUE ET VASCULAIRE					
Examen clinique, TA	x	x	x	x	
Cs spécialisée					x
ECG				o	x
Echographie doppler transthoracique				o	x
Echographietraansoesophagienne					x
Investigations vasculaires					x

(x) : indispensable ou fortement recommandé, (o) en fonction du statut clinique du patient (exemple : diabète)

(1) L'annonce du diagnostic regroupe la première consultation et celles successives à très court terme.

(2) L'annonce sur symptôme peut se faire à des âges très différents et avec des tableaux cliniques variés.

(3) Consultation assurée par le médecin du CRCM.

(4) Examens à réaliser au moins une fois par an ou plus si contrôle.

(5) Situations de comorbidités, d'urgence ou d'aggravation.

Ce tableau (non exhaustif) regroupe tous les âges et est à interpréter en fonction de l'âge et de l'apparition des comorbidités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuberculose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>
2. Mucoviscidose. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mucoviscidose&oldid=146075275>
3. Vaincre la Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2016 [Internet]. 2017 [cité 29 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/registre-et-muco-en-chiffres/valorisation-des-donnees>
4. Munck A, Dhondt J-L, Houssin E, Rousey M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose, mise en place, implication des laboratoires et résultats nationaux. *Rev Francoph Lab.* 2007;2007(397):67-72.
5. Maladie génétique rare [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 6 juill 2016]. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/maladie-genetique-rare>
6. Bellon G. La mucoviscidose [Internet]. Centre de Référence de la Mucoviscidose de Lyon. [cité 6 juill 2016]. Disponible sur : <http://www.centre-reference-muco-lyon.fr/la-mucoviscidose/>
7. Mucoviscidose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 2 févr 2018]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
8. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 2007;2007(397):25-36.
9. Burgel P-R. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France : perspectives à 10 ans. *Arch Pédiatrie.* 2016;23(12S):124-8.
10. Quintana-Gallego E, Ruiz-Ramos M, Delgado-Pecellin I, Calero C, Soriano JB, Lopez-Campos JL. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994–2010. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):133-42.
11. Cândido PHC, Nunes L de S, Marques EA, Folescu TW, Coelho FS, Moura VCN, et al. Multidrug-Resistant Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2990-7.
12. Registre et muco en chiffres - Valorisation des données [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/registre-et-muco-en-chiffres/valorisation-des-donnees>
13. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *mt pédiatrie.* 2005;8(3):126-34.
14. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel P-R, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 2016;23(12 Suppl):12S47-53.
15. Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 2006;13(1):57-63.
16. Classification of CFTR mutations [Internet]. CFTR.INFO. [cité 19 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-six-classes-of-cftr-defects/>

17. Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S3-7.
18. L'Assurance Maladie. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. ameli. [cité 19 janv 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
19. Gène et protéine CFTR. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 19 janv 2018]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A8ne_et_prot%C3%A9ine_CFTR&oldid=144630529
20. Abidin NZ, Haq IJ, Gardner AI, Brodli M. Ataluren in cystic fibrosis: development, clinical studies and where are we now ? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1363-71.
21. Aslam AA, Higgins C, Sinha IP, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1).
22. Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. *Rev Pneumol Clin*. 2016;72(1):77-86.
23. Hubert D, Desmazes-Dufeu N. Mucoviscidose à l'âge adulte. *mt pédiatrie*. 2005;8(3):230-5.
24. Mucoviscidose - Qu'est ce que c'est ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/mucoviscidose/quest-ce-que-cest>
25. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S17-9.
26. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry - Annual Data Report - 2014 data [Internet]. 2016 [cité 18 juill 2016]. Disponible sur : <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
27. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abely M, et al. Étude des causes de décès des patients mucoviscidosiques en France : 2007–2010. *Rev Mal Respir*. 2015;32:A8-9.
28. Ratjen FA. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605.
29. Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, Clouzeau H, Debeleix S, Fayon M. L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S8-12.
30. Hubert D. Mucoviscidose. *EMC - Médecine*. 2005;2(1):34-41.
31. Ciofu O, Hansen CR, Hoiby N. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(3):251–258.
32. Le Bourgeois M, Vrielynck S. Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose. *mt pédiatrie*. 2005;8(3):175-81.
33. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Mucoviscidose [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose

34. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34.
35. Giniès J-L, Urban T. Prise en charge du patient mucoviscidosique. *Rev Francoph Lab*. 2007;2007(397):73-7.
36. Haute Autorité de Santé. Mucoviscidose : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [Internet]. 2006 [cité 13 juill 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf
37. Dubus J-C, Ravilly S. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. 2008;25:989-98.
38. Vecellio None L, Lemarié E, Diot P. Aérosolthérapie. *EMC - Médecine*. 2005;2(1):56-65.
39. Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, Bellis G, Lemonnier L, Roux EL, et al. Inhaled therapies, azithromycin and *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1101-6.
40. Société française de pédiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (pneumologie et infectiologie) [Internet]. 2002 [cité 31 janv 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272206/fr/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-mucoviscidose-pneumologie-et-infectiologie
41. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2014;21(6):654-62.
42. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S36-9.
43. Buchs C, Dalphin M-L, Sanchez S, Perceval M, Coutier L, Mainguy C, et al. Palivizumab prophylaxis in infants with cystic fibrosis does not delay first isolation of *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):891-7.
44. Symptômes, dépistage et diagnostic [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 6 juill 2016]. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic>
45. Roussey M, Deneuve E, Munck A. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France et dans le monde. Organisation, bénéfices, difficultés. État des lieux en 2007. *J Pédiatrie Puériculture*. 2007;20(5):185-94.
46. Bassinet L, Audrezet M-P, Raynal C, Girodon-Boulandet E. Mucoviscidose : actualités en génétique. *Rev Mal Respir Actual*. 2016;8(3):188-90.
47. Le dépistage néonatal [Internet]. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.afdphe.org/depistage/introduction>
48. Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP. Mucoviscidose : organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. *Arch Pédiatrie*. 2005;12(6):646-9.

49. La pratique du dépistage néonatal [Internet]. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.afdphe.org/la-pratique-du-d%C3%A9pistage-n%C3%A9onatal>
50. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 2010;17(9):1349-58.
51. Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 2011;18(1):111-8.
52. Mouawia H, Saker A, Jais J-P, Benachi A, Bussièrès L, Lacour B, et al. Circulating trophoblastic cells provide genetic diagnosis in 63 fetuses at risk for cystic fibrosis or spinal muscular atrophy. Reprod Biomed Online. 2012;25(5):508-20.
53. Ray P, Viville S. Le diagnostic génétique pré-implantatoire en France. mt pédiatrie. 2001;4(3):204-7.
54. Girardet A, Ishmukhametova A, Willems M, Coubes C, Hamamah S, Anahory T, et al. Preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Montpellier center's 10-year experience. Clin Genet. 2015;87(2):124-32.
55. Raidt L, Idelevich EA, Dübbbers A, Küster P, Drevinek P, Peters G, et al. Increased Prevalence and Resistance of Important Pathogens Recovered from Respiratory Specimens of Cystic Fibrosis Patients During a Decade. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(7):700-5.
56. Marguet C, Lémée L, Morisse-Pradier H, Couderc L. Actualités en infectiologie dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 2016;23(12 Suppl):12S33-8.
57. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2015;14(3):293-304.
58. Ates LS, van der Woude AD, Bestebroer J, van Stempvoort G, Musters RJP, Garcia-Vallejo JJ, et al. The ESX-5 System of Pathogenic Mycobacteria Is Involved In Capsule Integrity and Virulence through Its Substrate PPE10. PLoS Pathog. 2016;12(6).
59. Falkinham JO. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. J Appl Microbiol. 2009;107(2):356-67.
60. Jackson M. The Mycobacterial Cell Envelope—Lipids. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(10).
61. Andréjak C, Lescure F-X, Schmit J-L, Jounieaux V. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. Rev Mal Respir. 2011;28(10):1293-309.
62. Roux A-L, Herrmann J-L, Gaillard J-L, Rottman M. *Mycobacterium abscessus*, pathogène émergent dans la mucoviscidose. Immuno-Anal Biol Spéc. 2010;25(1):26-33.
63. Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, et al. Non Mycobacterial Virulence Genes in the Genome of the Emerging Pathogen *Mycobacterium abscessus*. PLOS ONE. 2009;4(6):1-12.
64. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am. 1959;43(1):273-90.

65. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann J-L, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71:i1-22.
66. Murcia MI, Tortoli E, Menendez MC, Palenque E, Garcia MJ. *Mycobacterium colombiense* sp. nov., a novel member of the *Mycobacterium avium* complex and description of MAC-X as a new ITS genetic variant. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56(9):2049-54.
67. Bang D, Herlin T, Stegger M, Andersen AB, Torkko P, Tortoli E, et al. *Mycobacterium arosiense* sp. nov., a slowly growing, scotochromogenic species causing osteomyelitis in an immunocompromised child. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008;58(10):2398-402.
68. van Ingen J, Boeree MJ, Kusters K, Wieland A, Tortoli E, Dekhuijzen PNR, et al. Proposal to elevate *Mycobacterium avium* complex ITS sequevar MAC-Q to *Mycobacterium vulneris* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2009;59:2277-82.
69. Ben Salah I, Cayrou C, Raoult D, Drancourt M. *Mycobacterium marseillense* sp. nov., *Mycobacterium timonense* sp. nov. and *Mycobacterium bouchedurhonense* sp. nov., members of the *Mycobacterium avium* complex. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2009;59(11):2803-8.
70. Falkinham JO. Reducing Human Exposure to *Mycobacterium avium*. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(4):378-82.
71. Leao SC, Tortoli E, Euzéby JP, Garcia MJ. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2011;61(9):2311-3.
72. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
73. Tateishi Y, Hirayama Y, Ozeki Y, Nishiuchi Y, Yoshimura M, Kang J, et al. Virulence of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from immunocompetent patients. *Microb Pathog*. 2009;46(1):6-12.
74. Pawlik A, Garnier G, Orgeur M, Tong P, Lohan A, Le Chevalier F, et al. Identification and characterization of the genetic changes responsible for the characteristic smooth-to-rough morphotype alterations of clinically persistent *Mycobacterium abscessus*. *Mol Microbiol*. 2013;90(3):612-29.
75. van Ingen J, de Zwaan R, Dekhuijzen R, Boeree M, van Soolingen D. Region of Difference 1 in Nontuberculous Mycobacterium Species Adds a Phylogenetic and Taxonomical Character. *J Bacteriol*. 2009;191(18):5865-7.
76. Uchiya K, Takahashi H, Yagi T, Moriyama M, Inagaki T, Ichikawa K, et al. Comparative Genome Analysis of *Mycobacterium avium* Revealed Genetic Diversity in Strains that Cause Pulmonary and Disseminated Disease. *PLoS ONE*. 2013;8(8).
77. Koh W-J, Jeong B-H, Jeon K, Lee NY, Lee KS, Woo SY, et al. Clinical Significance of the Differentiation Between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M avium* Complex Lung Disease. *CHEST*. 2012;142(6):1482-8.

78. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of Clinical Features, Virulence, and Relapse among *Mycobacterium avium* Complex Species. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1310-7.
79. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, Chiaradonna P, Dei R, Garzelli C, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(4):1277-85.
80. Schweickert B, Goldenberg O, Richter E, Göbel UB, Petrich A, Buchholz P, et al. Occurrence and Clinical Relevance of *Mycobacterium chimaera* sp. nov., Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1443-6.
81. Babrak L, Danelishvili L, Rose SJ, Kornberg T, Bermudez LE. The Environment of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* Microaggregates Induces Synthesis of Small Proteins Associated with Efficient Infection of Respiratory Epithelial Cells. *Infect Immun*. 2015;83(2):625-36.
82. N'Goma JCB, Moigne VL, Soismier N, Laencina L, Chevalier FL, Roux A-L, et al. *Mycobacterium abscessus* Phospholipase C Expression Is Induced during Coculture within Amoebae and Enhances *M. abscessus* Virulence in Mice. *Infect Immun*. 2015;83(2):780-91.
83. Jönsson BE, Bylund J, Johansson BR, Telemo E, Wold AE. Cord-forming mycobacteria induce DNA meshwork formation by human peripheral blood mononuclear cells. *Pathog Dis*. 2013;67(1):54-66.
84. Catherinot E, Roux A-L, Macheras E, Hubert D, Matmar M, Dannhoffer L, et al. Acute Respiratory Failure Involving an R Variant of *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):271-4.
85. Bernut A, Herrmann J-L, Kissa K, Dubremetz J-F, Gaillard J-L, Lutfalla G, et al. *Mycobacterium abscessus* cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(10):E943-52.
86. Bernut A, Herrmann J-L, Lutfalla G, Kremer L. Les cordes mycobactériennes - Un nouveau moyen d'échappement au système immunitaire ? *Med Sci*. 2014;30(5):499-502.
87. Roux A-L, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, et al. Multicenter Study of Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Cystic Fibrosis in France. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4124-8.
88. Hill UG, Andres Floto R, Haworth CS. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2012;105(Suppl 2):S14-8.
89. Kim S-Y, Sohn H, Choi G-E, Cho S-N, Oh T, Kim H-J, et al. Conversion of *Mycobacterium smegmatis* to a pathogenic phenotype via passage of epithelial cells during macrophage infection. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2011;200(3):177-91.
90. Sato K, Akaki T, Shimizu T, Sano C, Ogasawara K, Tomioka H. Invasion and intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex adapted to intramacrophagic environment within macrophages and type II alveolar epithelial cells. *Kekkaku*. 2001;76(2):53-7.
91. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Nontuberculous Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):545-82.

92. Dam T, Danelishvili L, Wu M, Bermudez LE. The *fadD2* Gene Is Required for Efficient *Mycobacterium avium* Invasion of Mucosal Epithelial Cells. *J Infect Dis.* 2006;193(8):1135-42.
93. Houben D, Demangel C, van Ingen J, Perez J, Baldeón L, Abdallah AM, et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria. *Cell Microbiol.* 2012;14(8):1287-98.
94. Simeone R, Bobard A, Lippmann J, Bitter W, Majlessi L, Brosch R, et al. Phagosomal Rupture by *Mycobacterium tuberculosis* Results in Toxicity and Host Cell Death. *PLOS Pathog.* 2012;8(2):e1002507.
95. Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, Bellis G, Ravilly S, Lemonnier L, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):74-80.
96. Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Bourgeois ML, Offredo C, Vu-Thien H, et al. Age-Related Prevalence and Distribution of Nontuberculous Mycobacterial Species among Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3467-70.
97. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, et al. Multicenter Cross-Sectional Study of Nontuberculous Mycobacterial Infections among Cystic Fibrosis Patients, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):378-84.
98. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2016 Annual Data Report [Internet]. 2017 [cité 9 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.cysticfibrosis.ca/news/publications>
99. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014;13:28.
100. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3554-63.
101. Esther CR, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):117-23.
102. Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, Frank DN, Harris JK, Pace NR. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(38):16393-9.
103. Saiman L, Siegel J. Infection Control in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):57-71.
104. Roux A-L, Catherinot E, Soismier N, Heym B, Bellis G, Lemonnier L, et al. Comparing *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium abscessus* lung infections in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):63-9.
105. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Faiz AR, Lee J-H, Zhang Y, et al. Nontuberculous Mycobacteria. I: Multicenter Prevalence Study in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):828-34.
106. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report [Internet]. 2015 [cité 25 avr 2017]. Disponible sur : <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/Understanding-Changes-in-Life-Expectancy/>

107. Seddon P, Fidler K, Raman S, Wyatt H, Ruiz G, Elston C, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Clinics, United Kingdom, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(7):1128-30.
108. Qvist T, Gilljam M, Jönsson B, Taylor-Robinson D, Jensen-Fangel S, Wang M, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):46-52.
109. Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Steuer G, Stafler P, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):53-62.
110. Cystic Fibrosis Australia. Cystic Fibrosis in Australia 2014 - 17th Annual Report Australian Cystic Fibrosis Data Registry [Internet]. 2016 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur : https://www.cysticfibrosis.org.au/getmedia/769b5fbd-8ae6-4822-9b16-d1a804b0cf78/CFA_DataRegistryReport_2014_Final.pdf.aspx
111. Johnston DI, Chisty Z, Gross JE, Park SY. Investigation of *Mycobacterium abscessus* outbreak among cystic fibrosis patients, Hawaii 2012. *J Hosp Infect.* 2016;94(2):198-200.
112. Campos-Herrero MI, Chamizo FJ, Caminero JA, Gilarranz R, Cabrera G, Cuyás J. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis patients on the Island of Gran Canaria. A population study. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):526-31.
113. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Ångeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604-13.
114. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry - Annual Data Report - 2015 data [Internet]. 2017. Disponible sur : https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2015_Nov2017.pdf
115. Vaincre la Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2015 [Internet]. 2016 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_2015_v4.pdf
116. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto RA. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros.* 2016;15(5):619-23.
117. Martiniano SL, Davidson RM, Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:S29-36.
118. Cavalli Z, Reynaud Q, Bricca R, Nove-Josserand R, Durupt S, Reix P, et al. High incidence of non-tuberculous mycobacteria-positive cultures among adolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(5):579-84.
119. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PNR, van Soolingen D. Environmental sources of rapid growing nontuberculous mycobacteria causing disease in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(10):888-93.
120. Hilborn ED, Covert TC, Yakrus MA, Harris SI, Donnelly SF, Rice EW, et al. Persistence of Nontuberculous Mycobacteria in a Drinking Water System after Addition of Filtration Treatment. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(9):5864-9.

121. Howard ST. Recent progress towards understanding genetic variation in the *Mycobacterium abscessus* complex. *Tuberculosis*. 2013;93 Suppl:S15-20.
122. Thomson R, Tolson C, Sidjabat H, Huygens F, Hargreaves M. *Mycobacterium abscessus* isolated from municipal water - a potential source of human infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:241.
123. Mullis S, Falkinham J. Adherence and biofilm formation of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* to household plumbing materials. *J Appl Microbiol*. 2013;115(3):908-14.
124. Falkinham JO, Iseman MD, de Haas P, van Soolingen D. *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. *J Water Health*. juin 2008;6(2):209-13.
125. Falkinham JO. Nontuberculous Mycobacteria from Household Plumbing of Patients with Nontuberculous Mycobacteria Disease. *Emerg Infect Dis J*. 2011;17(3).
126. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Imai S, Tatsumi S, et al. Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):537-41.
127. Lahiri A, Kneisel J, Kloster I, Kamal E, Lewin A. Abundance of *Mycobacterium avium* ssp. *hominissuis* in soil and dust in Germany – implications for the infection route. *Lett Appl Microbiol*. 2014;59(1):65-70.
128. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2013;381(9877):1551-60.
129. Steed KA, Falkinham JO. Effect of Growth in Biofilms on Chlorine Susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(6):4007-11.
130. Williams MM, Yakus MA, Arduino MJ, Cooksey RC, Crane CB, Banerjee SN, et al. Structural Analysis of Biofilm Formation by Rapidly and Slowly Growing Nontuberculous Mycobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(7):2091-8.
131. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audigier C, Offredo C, Guillemot D, Halley S, et al. *Mycobacterium abscessus* and Children with Cystic Fibrosis. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(12):1587-91.
132. Bange F-C, Brown BA, Smaczny C, Wallace RJ, Böttger EC. Lack of Transmission of *Mycobacterium abscessus* among Patients with Cystic Fibrosis Attending a Single Clinic. *Clin Infect Dis*. 2001;32(11):1648-50.
133. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, Tonelli MR, et al. Respiratory Outbreak of *Mycobacterium abscessus* Subspecies *massiliense* in a Lung Transplant and Cystic Fibrosis Center. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):231-2.
134. Kreutzfeldt KM, McAdam PR, Claxton P, Holmes A, Seagar AL, Laurenson IF, et al. Molecular Longitudinal Tracking of *Mycobacterium abscessus* spp. during Chronic Infection of the Human Lung. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e63237.
135. Tortoli E, Kohl TA, Trovato A, Baldan R, Campana S, Cariani L, et al. *Mycobacterium abscessus* in patients with cystic fibrosis: low impact of inter-human transmission in Italy. *Eur Respir J*. 2017;50(1):1602525.

136. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Population-level genomics identifies the emergence and global spread of a human transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354(6313):751-7.
137. Girón RM, Máiz L, Barrio I, Martínez MT, Salcedo A, Prados C. Nontuberculous Mycobacterial Infection in Patients With Cystic Fibrosis: A Multicenter Prevalence Study. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2008;44(12):679-84.
138. Bryant JM, Grogono DM, Parkhill J, Floto RA. Transmission of *M. abscessus* in patients with cystic fibrosis – Authors’ reply. *The Lancet*. 2013;382(9891):504.
139. Böttger EC. Transmission of *M. abscessus* in patients with cystic fibrosis. *The Lancet*. 2013;382(9891):503-4.
140. O’Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Northern Australia: A Case Series and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):958-67.
141. Radhakrishnan DK, Yau Y, Corey M, Richardson S, Chedore P, Jamieson F, et al. Non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis: Isolation, prevalence, and predictors. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1100-6.
142. Torrens J, Dawkins P, Conway S, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53(3):182-5.
143. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1066-74.
144. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(3):293-304.
145. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, Jacobs SS, Ruoss SJ. Prospective Analysis of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutations in Adults With Bronchiectasis or Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *CHEST*. 2006;130(4):995-1002.
146. Becker KL, van Ingen J, ten Oever J, Merkus PJ, Ferwerda G, Netea MG, et al. Deficient interleukin-17 production in response *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;47(3):990-3.
147. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J*. 2005;25(2):324-8.
148. Rottman M, Catherinot E, Hochedez P, Emile J-F, Casanova J-L, Gaillard J-L, et al. Importance of T Cells, Gamma Interferon, and Tumor Necrosis Factor in Immune Control of the Rapid Grower *Mycobacterium abscessus* in C57BL/6 Mice. *Infect Immun*. 2007;75(12):5898-907.
149. Orme IM, Ordway DJ. Host Response to Nontuberculous Mycobacterial Infections of Current Clinical Importance. *Infect Immun*. 2014;82(9):3516-22.
150. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1322-33.
151. Esther CR, Henry MM, Molina PL, Leigh MW. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(1):39-44.

152. Coolen N, Morand P, Martin C, Hubert D, Kanaan R, Chapron J, et al. Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):594-9.
153. Diagnostiquer la dénutrition [Internet]. NUTRICIA. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.nutricia.fr/la-nutrition-medicale/denuitrition-de-ladulte/diagnostiquer-la-denuitrition/>
154. Kim JS, Tanaka N, Newell JD, DeGroot MA, Fulton K, Huitt G, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infection. CT Scan Findings, Genotype, and Treatment Responsiveness. *CHEST*. 2005;128(6):3863-9.
155. Equi A, Balfour-Lynn I, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *The Lancet*. 2002;360(9338):978-84.
156. Bricca R, Cavalli Z, Durupt S, Josserand RN, Perceval M, Reix P, et al. Risk of non tuberculous mycobacteria isolation according to different risk factors in adults CF patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(Suppl 1):S56.
157. Manzenreiter R, Kienberger F, Marcos V, Schilcher K, Krautgartner WD, Obermayer A, et al. Ultrastructural characterization of cystic fibrosis sputum using atomic force and scanning electron microscopy. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):84-92.
158. Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. *Rev Mal Respir*. 2015;32(6):557-65.
159. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and Associated Chronic Macrolide Use among Persons with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):807-12.
160. Shin SJ, Choi G-E, Cho S-N, Woo SY, Jeong B-H, Jeon K, et al. Mycobacterial Genotypes Are Associated With Clinical Manifestation and Progression of Lung Disease Caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):32-9.
161. Sohn H, Kim H-J, Kim JM, Jung Kwon O, Koh W-J, Shin SJ. High virulent clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* from patients with the upper lobe fibrocavitary form of pulmonary disease. *Microb Pathog*. 2009;47(6):321-8.
162. Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):380-5.
163. Sanguinetti M, Ardito F, Fiscarelli E, La Sorda M, D'Argenio P, Ricciotti G, et al. Fatal Pulmonary Infection Due to Multidrug-Resistant *Mycobacterium abscessus* in a Patient with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):816-9.
164. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax*. 2006;61(6):507-13.
165. Coolen-Allou N, Burgel P-R. Mycobactéries non tuberculeuses et mucoviscidose. *J Anti-Infect*. 2012;14(1):35-41.
166. Yoon JH, Kim E-C, Kim JS, Song EY, Yi J, Shin S. Possession of the macrophage-induced gene by isolates of the *Mycobacterium avium* complex is not associated with significant clinical disease. *J Med Microbiol*. 2009;58(2):256-60.

167. Ryu YJ, Koh W-J, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79(2):74-84.
168. Pin I, Pilenko C, Gout J-P, Bost M. Quels prélèvements utiliser pour optimiser l'analyse des sécrétions bronchiques dans la mucoviscidose ? *Rev Mal Respir.* 2003;20(2-C2):63-7.
169. Thumerelle C. L'infection respiratoire dans la mucoviscidose : le poids de l'infection dans l'évolution de la mucoviscidose, les prélèvements pour l'étude microbiologique des sécrétions bronchiques et les critères cliniques de l'infection. *Rev Mal Respir.* 2003;20(2-C2):37-48.
170. Simeon A. Infections liées aux mycobactéries du complexe *abscessus* diagnostiquées chez les patients mucoviscidosiques suivis au CHU de Rouen entre 2004 et 2012 [Thèse d'exercice]. [Rouen, France]: U.F.R. de Médecine et de Pharmacie; 2012. Disponible sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00760627/document>
171. Ferroni A, Vu-Thien H, Lanotte P, Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Fauroux B, et al. Value of the Chlorhexidine Decontamination Method for Recovery of Nontuberculous Mycobacteria from Sputum Samples of Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):2237-9.
172. Bange F-C, Böttger E. Improved Decontamination Method for Recovering Mycobacteria from Patients with Cystic Fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(7):546-8.
173. Examens microscopiques et mise en culture [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur : <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan/diagnostic-direct-des-infections-a-mycobacteries/>
174. Buijtel PCAM, Petit PLC. Comparison of NaOH-N-acetyl cysteine and sulfuric acid decontamination methods for recovery of mycobacteria from clinical specimens. *J Microbiol Methods.* 2005;62(1):83-8.
175. Esther CR, Hoberman S, Fine J, Allen S, Culbreath K, Rodino K, et al. Detection of Rapidly Growing Mycobacteria in Routine Cultures of Samples from Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1421-5.
176. *Mycobacterium* [Internet]. Campus de microbiologie médicale. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/>
177. Dupeyron C. Diagnostic biologique de la tuberculose [Internet]. Développement et Santé. 2008 [cité 21 févr 2018]. Disponible sur : <https://devsante.org/articles/diagnostic-biologique-de-la-tuberculose>
178. BD BACTEC™ MGIT™ Automated Mycobacterial Detection System [Internet]. BD. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/microbiology-solutions/mycobacteria-testing/bd-bactec-mgit-automated-mycobacterial-detection-system>
179. BD BACTEC™ MGIT™ Mycobacteria Growth Indicator Tubes [Internet]. BD. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/microbiology-solutions/mycobacteria-testing/bd-bactec-mgit-mycobacterial-growth-indicator-tubes>
180. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-Analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without Solid Media, for Detection of Mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):2321-5.
181. Leitritz L, Schubert S, Bücherl B, Masch A, Heesemann J, Roggenkamp A. Evaluation of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB Systems for Recovery of Mycobacteria from Clinical

- Specimens of a University Hospital with Low Incidence of Tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3764-7.
182. Preece CL, Perry A, Gray B, Kenna DT, Jones AL, Cummings SP, et al. A novel culture medium for isolation of rapidly-growing mycobacteria from the sputum of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):186-91.
 183. Plongla R, Preece CL, Perry JD, Gilligan PH. Evaluation of RGM Medium for Isolation of Nontuberculous Mycobacteria from Respiratory Samples from Patients with Cystic Fibrosis in the United States. *J Clin Microbiol.* 2017;55(5):1469-77.
 184. Preece CL, Wichelhaus TA, Perry A, Jones AL, Cummings SP, Perry JD, et al. Evaluation of Various Culture Media for Detection of Rapidly Growing Mycobacteria from Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(7):1797-803.
 185. Eltringham I, Pickering J, Gough H, Preece CL, Perry JD. Comparison of Mycobacterial Growth Indicator Tube with Culture on RGM Selective Agar for Detection of Mycobacteria in Sputum Samples from Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(8):2047-50.
 186. Gohy S, Scohy A, Berardis S, Bressant F, Zitouni A, Aubriot A-S, et al. RGM medium versus MGIT™ for isolation of nontuberculous mycobacteria from sputum of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 1):S92.
 187. Rodríguez-Sevilla G, García-Coca M, Romera-García D, Aguilera-Correa JJ, Mahillo-Fernández I, Esteban J, et al. Non-Tuberculous Mycobacteria multispecies biofilms in cystic fibrosis: development of an in vitro *Mycobacterium abscessus* and *Pseudomonas aeruginosa* dual species biofilm model. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(3):413-23.
 188. Pinto-Powell R, Olivier K, J. Marsh B, Donaldson S, Worth Parker H, Boyle W, et al. Skin Testing with *Mycobacterium avium* Sensitin to Identify Infection with *M. avium* Complex in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996;22:560-2.
 189. Koh W-J, Jeon K, Lee NY, Kim B-J, Kook Y-H, Lee S-H, et al. Clinical Significance of Differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):405-10.
 190. Choi G-E, Shin SJ, Won C-J, Min K-N, Oh T, Hahn M-Y, et al. Macrolide Treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Infection and Inducible Resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):917-25.
 191. Ribón W. Biochemical Isolation and Identification of Mycobacteria. In: Biochemical Testing [Internet]. InTech. Jose C. Jimenez-Lopez; 2012 [cité 26 févr 2018]. p. 21-52. Disponible sur : <http://www.intechopen.com/books/biochemical-testing/biochemical-isolation-and-identification-of-mycobacteria>
 192. Runyon EH. Typical Mycobacteria: Their classification. *Am Rev Respir Dis.* 1965;91(2):288-9.
 193. Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Böttger EC. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. *J Clin Microbiol.* 1996;34(2):296-303.
 194. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):716-46.

195. CLSI. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard - Second Edition. Vol. 23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2003.
196. CLSI. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard - Second Edition. Vol. 31. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2011.
197. Butler WR, Guthertz LS. Mycolic Acid Analysis by High-Performance Liquid Chromatography for Identification of Mycobacterium Species. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):704-26.
198. Sebastian G, Nagaraja S b., Vishwanatha T, Voderhobli M, Vijayalakshmi N, Kumar P. Non-Tuberculosis mycobacterium speciation using HPLC under Revised National TB Control Programme (RNTCP) in India. *J Appl Microbiol.* 2018;124(1):267-73.
199. Macheras E, Roux A-L, Ripoll F, Sivadon-Tardy V, Gutierrez C, Gaillard J-L, et al. Inaccuracy of Single-Target Sequencing for Discriminating Species of the *Mycobacterium abscessus* Group. *J Clin Microbiol.* 2009;47(8):2596-600.
200. Macheras E, Roux A-L, Bastian S, Leão SC, Palaci M, Sivadon-Tardy V, et al. Multilocus Sequence Analysis and *rpoB* Sequencing of *Mycobacterium abscessus* (Sensu Lato) Strains. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):491-9.
201. Maugein J. Identification moléculaire des mycobactéries non tuberculeuses. *Rev Francoph Lab.* 2007;2007(391):57-62.
202. Carbonnelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J, Pernot C. Mycobactéries - Mycobactérioses [Internet]. 2003 [cité 31 oct 2017]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/8113158-Cahier-de-n-29-2003-mycobacteries-mycobacterioses.html>
203. Tortoli E, Mariottini A, Mazzarelli G. Evaluation of INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2: Improved Reverse Hybridization Multiple DNA Probe Assay for Mycobacterial Identification. *J Clin Microbiol.* 2003;41(9):4418-20.
204. Lee H, Park H-J, Cho S-N, Bai G-H, Kim S-J. Species Identification of Mycobacteria by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism of the *rpoB* Gene. *J Clin Microbiol.* 2000;38(8):2966-71.
205. Lebrun L, Weill F-X, Lafendi L, Houriez F, Casanova F, Gutierrez MC, et al. Use of the INNO-LiPA-MYCOBACTERIA Assay (Version 2) for Identification of *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare-Mycobacterium scrofulaceum* Complex Isolates. *J Clin Microbiol.* 2005;43(6):2567-74.
206. Zelazny AM, Root JM, Shea YR, Colombo RE, Shamputa IC, Stock F, et al. Cohort Study of Molecular Identification and Typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bolletii*. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7):1985-95.
207. Macheras E, Konjek J, Roux A-L, Thiberge J-M, Bastian S, Leão SC, et al. Multilocus sequence typing scheme for the *Mycobacterium abscessus* complex. *Res Microbiol.* 2014;165(2):82-90.
208. Shallom SJ, Gardina PJ, Myers TG, Sebastian Y, Conville P, Calhoun LB, et al. New Rapid Scheme for Distinguishing the Subspecies of the *Mycobacterium abscessus* Group and Identifying *Mycobacterium massiliense* Isolates with Inducible Clarithromycin Resistance. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):2943-9.

209. Harris KA, Kenna DTD. *Mycobacterium abscessus* infection in cystic fibrosis: molecular typing and clinical outcomes. *J Med Microbiol.* 2014;63(10):1241-6.
210. Iakhiaeva E, McNulty S, Brown Elliott BA, Falkinham JO, Williams MD, Vasireddy R, et al. Mycobacterial Interspersed Repetitive-Unit–Variable-Number Tandem-Repeat (MIRU-VNTR) Genotyping of *Mycobacterium intracellulare* for Strain Comparison with Establishment of a PCR-Based Database. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):409-16.
211. Trovato A, Baldan R, Costa D, Simonetti TM, Cirillo DM, Tortoli E. Molecular typing of *Mycobacterium abscessus* isolated from cystic fibrosis patients. *Int J Mycobacteriology.* 2017;6(2):138-41.
212. Khéchine AE, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Identification of Mycobacteria in Routine Clinical Practice. *PLOS ONE.* 2011;6(9):e24720.
213. Lotz A, Ferroni A, Beretti J-L, Dauphin B, Carbonnelle E, Guet-Revillet H, et al. Rapid Identification of Mycobacterial Whole Cells in Solid and Liquid Culture Media by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48(12):4481-6.
214. Cao Y, Wang L, Ma P, Fan W, Gu B, Ju S. Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Mycobacteria: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8.
215. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):149-61.
216. Nessar R, Cambau E, Reyrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):810-8.
217. Lambert PA. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. *J Appl Microbiol.* 2002;92 Suppl:S46-54.
218. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother.* 2010;13(6):151-71.
219. Broda A, Jebbari H, Beaton K, Mitchell S, Drobniowski F. Comparative Drug Resistance of *Mycobacterium abscessus* and *M. chelonae* Isolates from Patients with and without Cystic Fibrosis in the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):217-23.
220. Behr M, Jarand J, Marras TK. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7ème édition. Chapitre 11 : Les mycobactéries non tuberculeuses [Internet]. Gouvernement du Canada. 2014 [cité 21 juill 2016]. Disponible sur : http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/NCLA_FR_Chapitre%2011.pdf
221. Lucke K, Hombach M, Friedel U, Ritter C, Böttger EC. Automated quantitative drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960/EpiCenter TB eXiST. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):154-8.
222. Woods GL, Bergmann JS, Witebsky FG, Fahle GA, Boulet B, Plaunt M, et al. Multisite Reproducibility of Etest for Susceptibility Testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):656-61.

223. Mougari F, Loiseau J, Veziris N, Bernard C, Bercot B, Sougakoff W, et al. Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1669-77.
224. GenoType NTM-DR [Internet]. Hain Lifescience. [cité 5 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ntm/genotype-ntm-dr.html>
225. Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, Woods GL, Stout JE, Wolfe CR, et al. In Vitro Activity of Amikacin against Isolates of *Mycobacterium avium* Complex with Proposed MIC Breakpoints and Finding of a 16S rRNA Gene Mutation in Treated Isolates. *J Clin Microbiol.* 2013;51(10):3389-94.
226. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace, Jr. RJ. In Vitro Activity of Linezolid against Slowly Growing Nontuberculous Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(5):1736-8.
227. Schön T, Chryssanthou E. Minimum inhibitory concentration distributions for *Mycobacterium avium* complex - towards evidence-based susceptibility breakpoints. *Int J Infect Dis.* 2017;55:122-4.
228. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. A Novel Gene, *erm(41)*, Confers Inducible Macrolide Resistance to Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus* but Is Absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1367-76.
229. Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients Receiving Treatment for *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):565-71.
230. Bastian S, Veziris N, Roux A-L, Brossier F, Gaillard J-L, Jarlier V, et al. Assessment of Clarithromycin Susceptibility in Strains Belonging to the *Mycobacterium abscessus* Group by *erm(41)* and *rrl* Sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):775-81.
231. Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. *APMIS.* 2006;114.
232. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim B-J, Kook Y-H, Lee S-H, et al. Antibiotic Treatment of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease: A Retrospective Analysis of 65 Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):896-902.
233. Cowman S, Burns K, Benson S, Wilson R, Loebinger MR. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria. *J Infect.* 2016;72(3):324-31.
234. Cremades R, Santos A, Rodríguez JC, Garcia-Pachón E, Ruiz M, Royo G. *Mycobacterium abscessus* from respiratory isolates: activities of drug combinations. *J Infect Chemother.* 2009;15(1):46-8.
235. Shen G-H, Wu B-D, Hu S-T, Lin C-F, Wu K-M, Chen J-H. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(4):400-4.
236. van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, Heifets LB, Boeree MJ, Daley CL. In Vitro Synergy between Clofazimine and Amikacin in Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6324-7.

237. Schwartz M, Fisher S, Story-Roller E, Lamichhane G, Parrish N. Activities of Dual Combinations of Antibiotics Against Multidrug-Resistant Nontuberculous Mycobacteria Recovered from Patients with Cystic Fibrosis. *Microb Drug Resist* [Internet]. 25 janv 2018; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2017.0286>
238. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, Nick JA, Sagel SD. Clinical Significance of a First Positive Nontuberculous Mycobacteria Culture in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;11(1):36-44.
239. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, et al. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. II. Nontuberculous Mycobacteria, Anaerobic Bacteria, and Fungi. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1298-306.
240. Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016;8(4):259-74.
241. Leung JM, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(6):662-9.
242. Forslöv U, Geborek A, Hjelte L, Petrini B, Heurlin N. Early chemotherapy for non-tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Acta Pædiatrica*. 2003;92(8):910-5.
243. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. *BMC Pulm Med*. 2007;7:2.
244. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and Molecular Analysis of Macrolide Resistance in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):928-34.
245. Wallace RJ, Dukart G, Brown-Elliott BA, Griffith DE, Scerpella EG, Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1945-53.
246. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, Böttger EC, Somoskövi A. *Erm(41)*-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1559-63.
247. Stout JE, Floto RA. Treatment of *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):822-3.
248. DaCosta A, Jordan CL, Giddings O, Lin F-C, Gilligan P, Esther CR. Outcomes associated with antibiotic regimens for treatment of *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):483-7.
249. Czaja CA, Levin AR, Cox CW, Vargas D, Daley CL, Cott GR. Improvement in Quality of Life after Therapy for *Mycobacterium abscessus* Group Lung Infection. A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;13(1):40-8.
250. Lavollay M, Dubée V, Heym B, Herrmann J-L, Gaillard J-L, Gutmann L, et al. In vitro activity of cefoxitin and imipenem against *Mycobacterium abscessus* complex. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):O297-300.
251. Singh S, Bouzinbi N, Chaturvedi V, Godreuil S, Kremer L. In vitro evaluation of a new drug combination against clinical isolates belonging to the *Mycobacterium abscessus* complex. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):O1124-7.

252. CNHIM. RIFADINE 300MG GELULE - Monographie spécialité [Internet]. Thériaque. 2017 [cité 6 avr 2018]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4793&info=INTER>
253. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2016 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf
254. Hennig S, Naiker S, Reddy T, Egan D, Kellerman T, Wiesner L, et al. Effect of SLCO1B1 Polymorphisms on Rifabutin Pharmacokinetics in African HIV-Infected Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):617-20.
255. CNHIM. Interaction [Internet]. Thériaque. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
256. Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6).
257. Jeon K, Kim S-Y, Jeong B-H, Chang B, Shin SJ, Koh W-J. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: A case-control study. *Respirology.* 2013;18(6):983-8.
258. Yaacoby-Bianu K, Gur M, Toukan Y, Nir V, Hakim F, Geffen Y, et al. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent *Mycobacterium* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 1:S94.
259. Scott JP, Ji Y, Kannan M, Wylam ME. Inhaled Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor for *Mycobacterium abscessus* in Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. janv 2018; Disponible sur: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2018/01/18/13993003.02127-2017>
260. Rolla M, D'Andrilli A, Rendina EA, Diso D, Venuta F. Cystic fibrosis and the thoracic surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(5):716-25.
261. Dubée V, Bernut A, Cortes M, Lesne T, Dorchene D, Lefebvre A-L, et al. β -Lactamase inhibition by avibactam in *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):1051-8.
262. Lefebvre A-L, Moigne VL, Bernut A, Veckerlé C, Compain F, Herrmann J-L, et al. Inhibition of the β -Lactamase BlaMab by Avibactam Improves the In Vitro and In Vivo Efficacy of Imipenem against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):e02440-16.
263. Dubée V, Soroka D, Cortes M, Lefebvre A-L, Gutmann L, Hugonnet J-E, et al. Impact of β -Lactamase Inhibition on the Activity of Ceftaroline against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(5):2938-41.
264. Dupont C, Viljoen A, Dubar F, Blaise M, Bernut A, Pawlik A, et al. A new piperidinol derivative targeting mycolic acid transport in *Mycobacterium abscessus*. *Mol Microbiol.* 2016;101(3):515-29.
265. Viljoen A, Herrmann J-L, Onajole OK, Stec J, Kozikowski AP, Kremer L. Controlling Extra- and Intramacrophagic *Mycobacterium abscessus* by Targeting Mycolic Acid Transport. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:388.

266. Kozikowski AP, Onajole OK, Stec J, Dupont C, Viljoen A, Richard M, et al. Targeting Mycolic Acid Transport by Indole-2-carboxamides for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Infections. *J Med Chem*. 2017;60(13):5876-88.
267. Abdalla MY, Switzer BL, Goss CH, Aitken ML, Singh PK, Britigan BE. Gallium Compounds Exhibit Potential as New Therapeutic Agents against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4826-34.
268. Caimmi D, Martocq N, Trioleyre D, Guinet C, Godreuil S, Daniel T, et al. Positive Effect of Liposomal Amikacin for Inhalation on Mycobacterium abscessus in Cystic Fibrosis Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(3).
269. Biller JA, Eagle G, McGinnis JP, Micioni L, Daley CL, Winthrop KL, et al. Efficacy of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Achieving Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Culture Negativity in Patients Whose Lung Infection is Refractory to Guideline-Based Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6295.
270. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of Aerosolized Liposomal Amikacin as a Novel Approach for the Treatment of Nontuberculous Mycobacteria in an Experimental Model of Pulmonary Infection. *PLOS ONE*. 2014;9(9):e108703.
271. Dupont C, Viljoen A, Thomas S, Roquet-Banères F, Herrmann J-L, Pethe K, et al. Bedaquiline Inhibits the ATP Synthase in *Mycobacterium abscessus* and Is Effective in Infected Zebrafish. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01225-17.
272. Compain F, Soroka D, Heym B, Gaillard J-L, Herrmann J-L, Dorchène D, et al. In vitro activity of tedizolid against the *Mycobacterium abscessus* complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(3):186-9.
273. Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya JG, Lee PS, Gumbo T. A novel ceftazidime/avibactam, rifabutin, tedizolid and moxifloxacin (CARTM) regimen for pulmonary *Mycobacterium avium* disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(Suppl 2):i48-53.
274. Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya JG, Lee PS, Gumbo T. Tedizolid is highly bactericidal in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(Suppl 2):i30-5.
275. Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audigier C, Offredo C, Rottman M, et al. Measurement of immunoglobulin G against Mycobacterial antigen A60 in patients with cystic fibrosis and lung infection due to *Mycobacterium abscessus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;40(1):58-66.
276. Qvist T, Pressler T, Taylor-Robinson D, Katzenstein TL, Høiby N. Serodiagnosis of *Mycobacterium abscessus* complex infection in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;46(3):707-16.
277. *Mycobacterium abscessus* Infection Control Working Group, Cystic Fibrosis Trust. *Mycobacterium abscessus* - Suggestions for infection prevention and control (Interim guidance - October 2013) [Internet]. Cystic Fibrosis Trust. 2016 [cité 11 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/381091/CC15%20-%20NTM%20guidelinesv2.pdf>
278. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With *Pseudomonas aeruginosa*: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.

279. Olivier KN, Weber DJ, Lee J-H, Handler A, Tudor G, Molina PL, et al. Nontuberculous Mycobacteria. II: Nested-Cohort Study of Impact on Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):835-40.
280. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, et al. Clinical and Microbiological Differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Lung Diseases. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3556-61.
281. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax*. 2006;61(6):507-13.
282. Gilljam M, Scherstén H, Silverborn M, Jönsson B, Hollsing AE. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):272-6.
283. Knoll B, Kappagoda S, Gill R, Goldberg H, Boyle K, Baden L, et al. Non-tuberculous mycobacterial infection among lung transplant recipients: a 15-year cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):452-60.
284. Gilljam M, Nyström U, Dellgren G, Skog I, Hansson L. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(3):571-6.
285. Lobo LJ, Chang LC, Esther CR, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative *Mycobacterium abscessus* respiratory infections. *Clin Transplant*. 2013;27(4):523-9.
286. Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, Skov M, Iversen M, Katzenstein TL. Nontuberculous Mycobacterial Disease Is Not a Contraindication to Lung Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis: A Retrospective Analysis in a Danish Patient Population. *Transplant Proc*. 2013;45(1):342-5.
287. Dupont L. Lung transplantation in cystic fibrosis patients with difficult to treat lung infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):574-9.
288. Rosenblatt RL. Lung Transplantation in Cystic Fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):777-87.
289. Zaidi S, Elidemir O, Heinle JS, McKenzie ED, Schechter MG, Kaplan SL, et al. *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis lung transplant recipients: report of 2 cases and risk for recurrence. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(3):243-8.
290. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.
291. Regard L, Lothe M-N, Burgel P-R. Mucoviscidose. *Rev Mal Respir Actual*. 2014;6(4 Suppl 1):23-33.
292. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(Suppl 1):S1-67.
293. Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect*. 2015;89(4):309-13.

294. Caskey S, Moore J, Rendall J. In vitro activity of seven hospital biocides against *Mycobacterium abscessus*: Implications for patients with cystic fibrosis. *Int J Mycobacteriology*. 2018;7(1):45-7.
295. Clary G, Sasindran SJ, Nesbitt N, Mason L, Cole S, Azad A, et al. *Mycobacterium abscessus* Smooth and Rough Morphotypes Form Antimicrobial-Tolerant Biofilm Phenotypes but Are Killed by Acetic Acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):1-17.
296. Cystic Fibrosis Canada. Infection prevention and control policy for Cystic Fibrosis Canada hosted/sponsored events & meetings [Internet]. 2017 [cité 11 déc 2017]. Disponible sur : [http://www.cysticfibrosis.ca/uploads/INFECTION%20PREVENTION%20AND%20CONTROL%20POLICY_September%202013_\(minor%20updates%20June%202017\)_ENG_FINAL.pdf](http://www.cysticfibrosis.ca/uploads/INFECTION%20PREVENTION%20AND%20CONTROL%20POLICY_September%202013_(minor%20updates%20June%202017)_ENG_FINAL.pdf)
297. Cystic Fibrosis Trust. Cross-infection at events. Cross-infection policy for people with cystic fibrosis at events and meetings [Internet]. 2017 [cité 11 déc 2017]. Disponible sur : <https://www.cysticfibrosis.org.uk/get-involved/conference-and-meetings/cross-infection>
298. Somville V, Simon A, Lebecque P. A propos des risques d'infection croisée [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.muco-ucl.be/documents/pdf/SL58.pdf>
299. Vaincre la Mucoviscidose. Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose [Internet]. 2004 [cité 22 mars 2018]. Disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/brochure_hygiene_famille_avril2004.pdf
300. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur : http://www.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier_vaccinations_2018.pdf
301. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HGM, van der Ent CK. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: A dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):658-65.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BERTHELON Audrey

Les mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose - État des connaissances en 2018

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 173 p.

RESUME

La mucoviscidose est une maladie à transmission autosomique récessive. Elle est causée par une mutation du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) codant la protéine CFTR responsable de la déshydratation du mucus, entraînant le dysfonctionnement de nombreux organes. L'atteinte pulmonaire, la plus grave, évolue par poussées de surinfections bronchiques causées par des agents viraux, fongiques ou bactériens. Parmi les bactéries, les mycobactéries non tuberculeuses occupent une place grandissante depuis leur émergence dans les années 1990.

Les mycobactéries atypiques sont des bacilles acido-alcool-résistants appartenant au genre *Mycobacterium*. Les complexes *avium* et *abscessus* sont les plus rencontrés dans la mucoviscidose. Leur acquisition fait suite à une contamination environnementale ou à une transmission interhumaine, en particulier pour *M. abscessus*. Des facteurs de risques d'acquisition ont également été identifiés, comme la dénutrition ou l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Le diagnostic des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses repose sur les critères cliniques, radiologiques et microbiologiques proposés par l'*American Thoracic Society* et l'*Infectious Diseases Society of America*.

La prise en charge des patients comprend un éventuel traitement, un suivi régulier et la prévention de la transmission ou d'une nouvelle acquisition. Le traitement est essentiellement basé sur l'administration de plusieurs antibiotiques, en général pendant un an après que la négativation des cultures soit constatée. Les traitements adjuvants sont également intéressants mais ne sont pas généralisés pour le moment. Les traitements chirurgicaux sont exceptionnels du fait du caractère diffus des lésions pulmonaires et de la morbidité associée. La transplantation pulmonaire peut être envisagée en cas d'antécédent d'infection respiratoire à mycobactérie non tuberculeuse voire en cas d'infection persistante, malgré les risques de complications. La prévention d'une infection pulmonaire par ces micro-organismes est nécessaire du fait du déclin de la fonction pulmonaire qu'ils engendrent et de la difficulté de leur éradication. En France, l'une des priorités serait donc d'établir des recommandations visant à prévenir ces infections chez les patients mucoviscidosiques.

MOTS CLES

Mucoviscidose
Mycobactéries atypiques
Épidémiologie
Infections pulmonaires
Prise en charge

JURY

M. LAURENT Frédéric, PU-PH
Mme DOLEANS-JORDHEIM Anne, MCU-PH
M. GOUTELLE Sylvain, MCU-PH
Mme HODILLE Elisabeth, AHU

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 8 juin 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

9, Rue Georges Kayser – 69290 Saint-Genis-les-Ollières