



HAL
open science

Utilisation de l'amikacine liposomale inhalée en traitement des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de mucoviscidose sur l'Île de la Réunion

Océane Cheyrou-Lagrece

► To cite this version:

Océane Cheyrou-Lagrece. Utilisation de l'amikacine liposomale inhalée en traitement des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de mucoviscidose sur l'Île de la Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03695149

HAL Id: dumas-03695149

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03695149>

Submitted on 14 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2022

N° : 2022LARE017M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Utilisation de l'amikacine liposomale en inhalation pour le
traitement des infections pulmonaires à Mycobactéries non
tuberculeuses chez les patients atteints de mucoviscidose sur
l'île de La Réunion.**

Présentée et soutenue publiquement le 11/04/2022 à Saint-Denis
de La Réunion

Par Océane CHEYROU-LAGREZE

JURY

Président :

Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Virgile GAZAILLE (Rapporteur)

Madame le Docteur Stéphanie BUI

Monsieur le Docteur Olivier BELMONTE

Madame le Docteur Nathalie ALLOU

Madame le Docteur Caroline PERISSON

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Caroline PERISSON

Table des matières

Abréviations.....	5
I. Introduction.....	6
A. La mucoviscidose	6
1. Définition et physiopathologie	6
2. Épidémiologie en France métropolitaine.	7
3. Épidémiologie sur l'île de La Réunion	7
B. Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT).....	9
1. Caractéristiques	9
2. Classifications des mycobactéries.....	9
3. Réservoir environnemental et transmissions	12
4. Infection pulmonaire aux MNT	13
C. MNT et mucoviscidose	16
1. Épidémiologie	16
2. Prévalence sur l'île de la Réunion.....	17
3. Déclin de la fonction pulmonaire associé aux infections à MNT	17
4. Aspect radiologique	18
5. Dépistage des infections pulmonaires à MNT	18
D. Traitement chez les patients atteints de mucoviscidose	19
1. Traitement des infections pulmonaire à MABSC.....	19
2. Traitement des infections pulmonaires à MAC	19
3. L'amikacine liposomale inhalée	20
E. Objectifs du travail.....	22
II. Matériel et méthodes	24
A. Type d'étude.....	24
B. Critères d'éligibilité	24
1. Critères d'inclusion	24
2. Critères de non inclusion	24
3. Faisabilité et modalités de recrutements	24
4. Procédure de la recherche.....	25
5. Thérapeutique antibiotique.....	25
C. Données recueillies	25

1.	Critère d'évaluation principal	25
2.	Critères d'évaluation secondaires	26
D.	Information des patients, considération éthique et réglementaire.....	28
E.	Méthodes statistiques.....	28
III.	Résultats.....	29
A.	Population	29
1.	Patient numéro 1	31
2.	Patient numéro 2	33
3.	Patient numéro 3	36
4.	Patient numéro 4	39
5.	Patient numéro 5	41
6.	Patient numéro 6	44
7.	Patient numéro 7	46
8.	Patient numéro 8	48
B.	Efficacité sur la négativation des cultures à MNT.....	52
C.	Efficacité clinique et radiologique	53
1.	Efficacité sur la fonction respiratoire.....	53
2.	Efficacité sur l'état nutritionnel	56
3.	Efficacité sur le plan radiologique.....	57
D.	Efficacité sur les autres germes	60
E.	Caractéristiques des patients	61
F.	Effets secondaires	62
1.	Effets secondaires oto-rhino-laryngologiques.....	62
2.	Effets secondaires néphrologiques.....	62
G.	Questionnaire	63
1.	Effets secondaires rapportés par les patients.....	63
2.	Amélioration de la symptomatologie	64
3.	Utilisation du traitement et observance.....	64
IV.	Discussion	65
A.	Limitations et forces de l'étude	65
B.	Efficacité sur la négativation des cultures.....	66
C.	Efficacité clinique et radiologique	69

D. Efficacité sur les autres germes	71
E. Caractéristiques des patients, facteurs de risque et environnement.....	72
F. A propos du produit (ALI) : utilisation, observance, effets secondaires et durée de traitement.....	75
V. Conclusion	77
Bibliographie	78
Annexe 1 : Questionnaire	87
Annexe 2 : Résumés des schémas antibiotiques suivis par chaque patient	89

Abréviations

ALI : Amikacine liposomale inhalée

ATS : American thoracic society

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNR : Centre national de référence

CRCM : Centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose

CVF : Capacité vitale forcée

DEM25-75 : Débit expiratoire moyen entre les valeurs de 25% et 75% de la CVF

DEM50 : Débit expiratoire maximal à 50% de la CVF

ECBC : Examen cytobactériologique des crachats

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

MABSC : Mycobacterium abscessus complex

MAC : Mycobacterium avium complex

MNT : Mycobactérie non tuberculeuse

ORL : Oto-rhino-laryngologique

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

I. Introduction

A. La mucoviscidose

1. Définition et physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive due à la mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) situé sur le bras long du chromosome 7 et codant pour la protéine CFTR (1–3).

Le gène CFTR a été identifié pour la première fois en 1989 et depuis, plus de 2000 mutations ont pu être renseignées. Ces mutations sont responsables d'une absence ou d'un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR qui est à l'origine de phénotypes variables (4).

La protéine CFTR appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette) impliqués dans les échanges transcellulaires. Elle est principalement exprimée au pôle apical des cellules de l'épithélium glandulaire des voies aériennes respiratoires, mais également au niveau des épithéliums des canaux pancréatiques et biliaires, des glandes sudoripares, des cryptes intestinales, des tubules rénaux et de l'appareil génital.

Cette protéine est un canal chlorure régulé par l'acide adénosine monophosphorique cyclique. En plus de son activité de canal chlorure, elle interagit avec d'autres canaux ioniques : elle a entre autre une activité d'inhibition du canal sodium (ENaC) et d'activation du canal chlore rectifiant (5).

Lorsque cette protéine n'est pas fonctionnelle, cela entraîne un défaut de transport des ions chlorures, associé à une augmentation de la réabsorption de sodium, et donc à une diminution de la composition hydrique des sécrétions qui deviennent visqueuses et collantes.

Les conséquences sont variables en fonction des organes :

- au niveau des voies respiratoires, le mucus est déshydraté, altérant la clairance mucociliaire et favorisant les infections et le développement de bronchectasies ;
- au niveau pancréatique, le mucus épais obstrue les canaux pancréatiques ce qui résulte en une insuffisance pancréatique exocrine puis endocrine ;
- au niveau des voies biliaires, la bile est plus visqueuse et vient obstruer les voies biliaires avec pour conséquence la constitution progressive d'une cirrhose.

Les atteintes sont également digestives (occlusion néonatale, syndrome d'obstruction intestinale distale), au niveau de l'appareil reproducteur (infertilité par agénésie des canaux déférents chez l'homme, hypofertilité chez la femme) et cutanée (majoration de la concentration de chlore sudoral) (6,7).

2. Épidémiologie en France métropolitaine.

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Il est estimé qu'elle touche un enfant sur 4500, et qu'un sujet sur 25 est hétérozygote.

Selon le Registre national de la mucoviscidose, en 2019 en France, 7280 patients atteints de la mucoviscidose étaient recensés. Les enfants représentaient 41,4% de la population atteinte et l'âge moyen des patients était de 23,4 ans. Le relevé épidémiologique de 2019 montrait, conformément aux années précédentes, une augmentation du nombre de patients recensés, de l'âge moyen des patients et de l'âge moyen au décès des patients français atteints de mucoviscidose (8).

3. Épidémiologie sur l'île de La Réunion

a. Présentation de l'île de La Réunion

L'île de La Réunion est une île de l'Océan Indien qui est à la fois un département et une région d'outre-mer français.

Elle s'étend sur une superficie de 2512 km² et sa population était estimée à 857 809 habitants en 2021 (9).

Le climat y est tropical humide avec des températures moyennes variant de 10°C pour les minimas moyens en saison fraîche (de mai à octobre) à une altitude de 1000m, à 31°C pour les maximas moyens en saison chaude (novembre à avril) sur la côte (10).

L'île a été découverte au début du XVI^e siècle et était jusqu'alors inhabitée. Les colons européens s'y installèrent et firent venir des esclaves d'Afrique et notamment de Madagascar (11). Puis d'autres populations émigrèrent d'Inde mais également de Chine. La Réunion est donc une île métissée où se côtoient des populations très différentes. Mais de par son insularité, l'Île de la Réunion est également un endroit où

le taux de consanguinité est important, notamment dans les populations vivant dans les trois cirques de l'Île. Cette mixité et cette consanguinité en font un territoire où la mucoviscidose est de prévalence importante, avec des caractéristiques locales sur le plan génétique (12).

b. La mucoviscidose sur l'île de la réunion

L'île de La Réunion est un des départements de France où la prévalence de la mucoviscidose est la plus importante. D'après le Registre national de la mucoviscidose en 2019, la prévalence est calculée entre 12,5 et 18 cas pour 100 000 habitants. En 2019, 143 patients étaient suivis dans les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) des centres hospitaliers universitaires (CHU) de Saint-Denis et de Saint-Pierre (8).

Cette population de patients réunionnais atteints de mucoviscidose a des caractéristiques génétiques particulières. Une étude réalisée en 2001 portant sur 84 enfants réunionnais atteints de la mucoviscidose et suivis entre 1994 et 1998, montrait que leur génotype présentait moins la mutation deltaF508 à l'état homozygote que les patients métropolitains, (34,4% contre 49,6%), et comprenait les mutations Y122X et 3120+1G→A en plus grande fréquence (20,3% contre 4,6%).

La mutation Y122X est une mutation spécifique à la Réunion et n'est retrouvée qu'exceptionnellement en métropole, principalement chez des patients d'origine réunionnaise. Cette mutation est responsable de la formation d'un polypeptide tronqué, non fonctionnel, ce qui la classe parmi les mutations de classe I, soit les mutations associées aux phénotypes les plus sévères. Dans une étude de cohorte de patients réunionnais, cette mutation à l'état homozygote était associée à un retard statural plus important, un meilleur état nutritionnel et une meilleure fonction respiratoire que celle des patients porteurs de la mutation deltaF508 à l'état homozygote ou hétérozygote composite (12).

B. Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

1. Caractéristiques

Les mycobactéries « atypiques » ou « non tuberculeuses » (MNT) sont des bactéries présentes dans l'environnement et habituellement non pathogènes.

Elles appartiennent au genre *Mycobacterium* de la famille des *Mycobacteriaceae* dans l'ordre des *Mycobacteriales* de la classe des *Actinobacteria* (13).

Ce sont des bacilles aérobies, non sporulés, immobiles, non ramifiés, mesurant de 0,2 à 0,6 µm par 1 à 10 µm. Elles sont caractérisées par une enveloppe particulièrement épaisse et riche en lipide leur conférant une résistance à de nombreux agents chimiques et une résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques. Cette enveloppe est responsable des propriétés tinctoriales caractéristiques des mycobactéries : lorsqu'elles sont colorées par la fuchsine phéniquée (coloration de Ziehl-Neelsen) ou par l'auramine (coloration de Degommier), elles résistent à la décoloration par l'acide et l'alcool, d'où leur appellation de bacilles acido-alcool résistants (14).

2. Classifications des mycobactéries

a. Généralités

On distingue parmi les mycobactéries celles qui sont dites pathogènes de celles qui sont de simples saprophytes.

Parmi les mycobactéries pathogènes, on retrouve les mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, etc) et les mycobactéries responsables de la lèpre (*M. leprae* et *M. lepromatosis*).

Les autres mycobactéries sont de découverte plus récente. C'est le Docteur Calmette qui en 1920 affirma l'existence de mycobactéries « atypiques » car différentes de *M. tuberculosis* et *M. bovis*. Puis c'est en 1954 que les Docteurs Timpe et Runyon ont prouvé que ces mycobactéries atypiques pouvaient avoir un pouvoir pathogène (15).

En effet, parmi celles-ci, certaines sont des pathogènes strictes, c'est le cas de *M. marinum* et *M. ulcerans*, qui sont responsables d'infections cutanéomuqueuses. D'autres sont des pathogènes opportunistes comme les mycobactéries du complexe

M. avium et du complexe *M. chelonae*. Enfin, certaines sont de simples saprophytes c'est-à-dire qu'elles ne sont généralement pas pathogènes chez l'homme.

L'une des classifications les plus connues a été établie par le Docteur Runyon en 1959 et reposait sur les caractéristiques des mycobactéries en culture.

Quatre groupes ont été déterminés en fonction de leur vitesse de croissance et sur la production ou non d'un pigment dans l'obscurité ou après exposition à la lumière.

On distingue donc un groupe de mycobactéries à croissance rapide, c'est-à-dire capable de se développer *in vitro* en moins de 7 jours, de trois groupes de mycobactéries à croissance lente.

Les bactéries à croissance lente sont :

- Groupe I : photochromogène, caractérisé par la pigmentation après exposition à la lumière. Il comprend les mycobactéries *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. asiaticum*, *M. interme* et *M. simiae* ;
- Groupe II : scotochromogène. Ce groupe de mycobactérie se pigmente dans l'obscurité et après exposition lumineuse. Il comprend les mycobactéries *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. lentiflavum*, *M. injectum* et *M. scrofulaceum*;
- Groupe III : non-photochromogène. Ce groupe ne présente de pigmentation, ou celle-ci est faible, tardive, quelle que soit l'exposition lumineuse. Il comprend les mycobactéries *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. genavense*, *M. ulcerans*, *M. malmoënsis* et *M. haemophilum*.

Le groupe IV correspond aux mycobactéries à croissance rapide. Il comprend les mycobactéries *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. peregrinum*, et *M. fortuitum group* (16).

Différentes techniques ont ensuite été utilisées pour identifier et caractériser les différentes espèces de MNT et constituer leur arbre phylogénétique. A partir des années 1990, les techniques d'hybridation d'ADN-ADN ont été utilisées et ont permis de distinguer les différentes espèces de mycobactéries, avec un seuil de 70% d'hybridation permettant de distinguer une espèce d'une autre. Puis avec le développement des techniques de séquençage, c'est l'étude des séquences de l'ADN codant l'ARNr 16s qui a été utilisée, des variations de plus 1% dans ces séquences permettaient de distinguer les espèces différentes. Puis d'autres cibles ont été utilisées

telles que hsp65 et rpoB (17). Grâce à ces différentes techniques, plus de 190 espèces de mycobactéries sont actuellement connues (13).

b. Mycobacterium abscessus complex (MABSC)

Le groupe *M.abscessus/M.chelonae* comprend deux mycobactéries à croissance rapide très proches qui étaient considérées identiques jusqu'en 1992 et dont les taxonomies ont compris de nombreuses révisions.

Concernant *M. abscessus*, il existe 3 entités étroitement liées dont le statut d'espèces ou de sous-espèces est discuté : *M. abscessus subsp. abscessus*, *M.abscessus subsp. massiliense*, et *M.abscessus subsp. bolletii*. Elles constituent le groupe du *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) (18,19).

M.abscessus subsp. abscessus est considérée comme la sous-espèce la plus virulente du groupe *M.abscessus/M.chelonae*. et est fréquemment responsable d'infection respiratoire (20).

Parmi ces sous-espèces, il existe différents profils de résistance aux antibiotiques. *M.abscessus subsp. abscessus* et *M. abscessus subsp. bolletii* peuvent exprimer le gène codant pour l'erythromycin ribosomal methylase *erm(41)* avec la séquence *erm(41) sequevar T28* qui leur confère une résistance inductible à la clarithromycine, ou avec la séquence *erm(41) sequevar C28* qui confère une sensibilité à la clarithromycine. La sous-espèce *M. abscessus subsp massiliense* possède un gène *erm(41)* non fonctionnel du fait d'une large délétion ce qui lui confère une sensibilité à la clarithromycine. Des mutations dans le nucléotide 1408 du gène *rrs* peuvent quant à elles induire des résistances à l'amikacine (21,22).

Concernant *M. chelonae*, cette espèce est divisée en 3 sous-espèces, parmi celles-ci *M. chelonae subsp. chelonae* est la sous-espèce la plus fréquemment observée. Elle est plus fréquemment responsable d'infection cutanée et rarement d'infection respiratoire dans la mucoviscidose (20,23).

c. *Mycobacterium avium* complex (MAC)

Le *Mycobacterium avium* complex (MAC) détient une place prépondérante parmi les MNT. Il appartient au groupe des mycobactéries à croissance lente non-photochromogènes.

Il regroupe les espèces *M. avium* et *M. intracellulare*, et s'y sont rajoutées plus récemment d'autres espèces : *M. colombiense*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. bouchedurhonense*, *M. vulneris*, *M. arosiense* ainsi qu'un ensemble d'isolat de classification indéterminée nommé « Mac-others ».

Les deux espèces les plus fréquemment observées sont *M. avium* et *M. intracellulare*. *M. avium* est l'espèce la plus cliniquement significative et comprend les quatre sous espèces suivantes : *subsp. avium*, *subsp. hominissuis*, *subsp. paratuberculosis* et *subsp. silvaticum*.

M. intracellulare comprend les sous-espèces *M. intracellulare subsp. intracellulare* et *M. intracellulare chimaera* (24).

3. Réservoir environnemental et transmissions

Les MNT sont des bactéries retrouvées naturellement dans l'eau et dans la terre. Elles peuvent être isolées de sources naturelles d'eau (comme les lacs, les mares, les rivières ou les fleuves), de l'eau potable (dans les réseaux de distributions d'eau par exemple), ou encore des sols (dans la terre, la tourbe, le terreau). Elles peuvent être également retrouvées sous forme de biofilms dans les tuyaux et filtres, sous forme d'aérosols dans les gouttelettes d'eau, les poussières ou dans les murs de bâtiments endommagés par les moisissures (25).

De réelles épidémies liées à des infections nosocomiales ont également été décrites, notamment à *M. Xenopi* via le système de distribution d'eau d'un hôpital (26).

Contrairement aux infections causées par *M. tuberculosis*, il n'existe pas d'évidence pour une transmission interhumaine. Jusqu'à récemment, il était considéré que les infections à MNT survenaient chez des patients présentant des prédispositions et après contact avec la mycobactérie dans leur environnement.

En effet, une étude publiée en 2011 a consisté en l'étude de prélèvement d'eau courante des domiciles de patients infectés à MNT. Sur les 37 domiciles prélevés, 59%

avaient au moins un prélèvement positif à MNT et 46% avaient la même souche de mycobactérie que celle infectant le patient (27).

Différentes études ont été réalisées au sein de populations dans lesquelles la prévalence des infections à MNT est élevée telles que les populations de patients atteints de mucoviscidose. Elles montraient par l'étude des souches de mycobactéries qu'au sein de même centre chaque patient était infecté par une souche unique, génétiquement différente, à laquelle ils auraient été exposés dans leur environnement propre (28,29).

De récentes études remettraient ces connaissances en doute : l'utilisation du séquençage complet du génome dans un centre de référence pour la mucoviscidose en Angleterre dans lequel avait été identifié deux clusters de patients infectés par une souche du MABSC montrait que ces souches étaient quasiment identiques, indiquant donc fortement une transmission entre individu. L'étude de l'environnement hospitalier (réseau d'eau, de climatisation) ne retrouvait pas cette souche. L'analyse de leurs interactions sociales suggéreraient que cette contamination auraient pu avoir lieu par transmission indirecte entre les patients (30). D'autres études iraient également dans le sens de cette transmission indirecte, notamment par la génération d'aérosols infectieux de durée prolongée ou via la transmission par des fomites (31,32).

4. Infection pulmonaire aux MNT

Les MNT sont responsables d'infections sur des sites divers : pulmonaires, ganglionnaires, cutanés et des tissus mous ou encore ostéo-articulaires et téno-synoviennes. Chez les patients immunodéprimés, elles peuvent être responsables d'infections disséminées. L'atteinte pulmonaire est la présentation clinique la plus fréquente des infections à MNT. Cette atteinte peut correspondre à une colonisation intermittente ou chronique sans causer de maladie pulmonaire, ou bien par une véritable infection pulmonaire définie par des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques (33).

a. Aspect clinique

Les symptômes sont variables et non spécifiques. Les symptômes principaux sont une toux chronique et récurrente et un encombrement bronchique avec sécrétions. Mais d'autres symptômes sont également rapportés comme la fièvre, les hémoptysies, la perte de poids, la dyspnée et la fatigue. L'évaluation des symptômes est souvent compliquée du fait de maladies pulmonaires coexistantes prédisposant à ces infections (34).

b. Aspect radiologique

L'aspect radiologique varie en fonction du type de maladie pulmonaire : fibrocavitaire ou caractérisée par des nodules et des bronchectasies.

Le type fibrocavitaire est plus souvent retrouvé chez les patients de sexe masculin, d'âge avancé, présentant une pathologie pulmonaire pré-existante.

Lorsque les lésions sont de type fibrocavitaires, elles se caractérisent et se distinguent des lésions de tuberculose par l'aspect suivant : des cavités à parois fines avec moins d'opacité parenchymateuse environnante, une extension plus contiguë, moins bronchogénique et une atteinte pleurale plus marquée auprès des régions touchées. Ces critères ne sont cependant pas suffisants pour exclure la tuberculose sur le simple aspect radiologique.

Le type non-cavitaire est plus souvent retrouvé chez des femmes âgées sans pathologie pulmonaire pré-existante.

L'aspect au scanner thoracique consiste en des bronchectasies cylindriques, principalement au niveau du lobe moyen et de la lingula, des groupes de petit nodules bilatéraux, des nodules centro-lobulaires ramifiés (aspect en arbre à bourgeons) et des plages de condensation et de verre dépoli.

Cette classification en forme non cavitaire et cavitaire n'est pas strictement consensuelle et il s'agit souvent d'un continuum entre ces deux formes.

Des adénopathies hilaires et médiastinales peuvent également être retrouvées.

Les présentations radiologiques peuvent être différentes entre les différentes espèces et sous-espèces de MNT. (35–37)

c. Aspect anatomopathologique

En histologie, les lésions retrouvées sont des bronchectasies, de l'inflammation bronchiolaire et péribronchiolaire, et des granulomes épithélioïdes caséux ou non (38).

d. Critères diagnostiques

Les MNT étant ubiquitaires et pouvant être responsables de simple colonisation, leur présence dans des prélèvements ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'infection. Pour cela l'American thoracic society (ATS) a émis des recommandations concernant le diagnostic des infections pulmonaires à MNT.

Pour définir une infection respiratoire à MNT, il est nécessaire de répondre à des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques.

Les critères cliniques sont la présence de symptômes pulmonaires ou systémiques. Les critères radiologiques sont la présence d'opacités nodulaires ou cavitaires à la radiographie thoracique ou la réalisation d'un scanner thoracique montrant des bronchectasies multifocales avec de micronodules multiples.

Ces deux critères cliniques et radiologiques sont tous deux nécessaires au diagnostic. Il est également nécessaire d'exclure les autres diagnostics.

Les critères microbiologiques sont :

- des résultats de culture positifs d'au moins deux échantillons d'expectoration séparés ;
- ou des résultats de culture positifs d'au moins un lavage broncho alvéolaire ou d'une aspiration bronchique dirigée ;
- ou une biopsie transbronchique ou pulmonaire avec des caractéristiques histopathologiques compatibles avec une infection à mycobactéries

(inflammation granulomateuse ou présence de BAAR) associée à soit une culture positive de la biopsie pour les MNT soit à une ou plusieurs expectorations ou lavages bronchoalvéolaires positifs pour les MNT (33).

C. MNT et mucoviscidose

1. Épidémiologie

Depuis quelques années, les MNT sont devenues une importante menace pour les patients atteints de mucoviscidose. Les infections pulmonaires à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose ont été décrites pour la première fois dans les années 1980. Elles étaient alors considérées comme rares et peu pathogènes (39).

Depuis, de nombreuses études ont été publiées signalant la hausse des cas d'infections à MNT dans le monde chez les enfants et les adultes atteints de mucoviscidose (40–42).

En France, selon les données du registre national de la mucoviscidose, la prévalence a augmenté de 0,5% de la population atteinte de mucoviscidose présentant au moins une culture positive à MNT en 1999, à 2,5% en 2009 puis 3,7% en 2019 (8).

Une étude réalisée dans 41 CRCM français retrouvait sur l'année 2004 une prévalence de patients avec au moins une culture positive à MNT de 6,6% et de patients présentant une infection à MNT selon les critères de l'ATS de 3,6% (43).

Une étude européenne réalisée sur l'année 2009 et collectant les données de plusieurs centres européens retrouvait une prévalence d'au moins une culture positive à MNT de 2,7% chez les patients atteints de mucoviscidose (44).

Les MNT les plus communément retrouvées chez ces patients sont celles appartenant aux groupes des MAC et MABSC.

Les infections dues à MAC sont plus fréquentes sur le continent Nord-américain. Dans une grande étude épidémiologique menée aux États-Unis, les MNT du MAC représentaient environ 72% des prélèvements positifs à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose, contre seulement 18% pour les MNT du MABSC (45). Ces infections à MAC ont une prévalence maximale après 25 ans, elles semblent survenir chez des patients présentant des formes plus modérées de mucoviscidose et ne sont généralement pas associées à une grande dégradation fonctionnelle (45).

Alors que les infections dues à MABSC sont plus fréquentes en Europe, elles sont susceptibles d'infecter les enfants plus jeunes, avec un pic à la puberté, et présentant des formes plus sévères de mucoviscidose. L'infection pulmonaire à MABSC est responsable d'une atteinte plus sévère avec un impact pronostique majeur (41,46).

2. Prévalence sur l'Île de la Réunion

Une étude épidémiologique rétrospective réalisée de 2002 à 2015 sur l'Île de la Réunion retrouvait une prévalence de culture positive à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose de 26,4%. Les MNT les plus fréquemment retrouvées étaient celles du MABSC (60,8%) et celles du MAC (27,4%). Une MNT rare, *M. simiae* était identifiée chez 7,8% des patients. Parmi ces patients, 56,9% présentaient les critères d'infection selon l'ATS, ils étaient alors significativement plus jeunes et avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus bas (47).

Cette étude n'était pas la première à signaler cette forte incidence des MNT sur le sol réunionnais. Une incidence élevée d'infection à la mycobactérie rare *M. simiae* sur l'Île de la Réunion avait déjà été décrite sur une cohorte de 97 patients réunionnais dont 6 étaient atteints de mucoviscidose (48).

3. Déclin de la fonction pulmonaire associé aux infections à MNT

Les infections pulmonaires à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose n'ont pas le même pronostic en fonction de la mycobactérie identifiée.

En effet, le complexe MAC semble avoir un moindre effet sur la fonction respiratoire des patients comparé au complexe MABSC. Une étude danoise montrait que les mycobactéries du MABSC avaient l'effet le plus important sur le déclin de la fonction pulmonaire avec une diminution de -2,2% du VEMS par an par rapport au déclin habituel de la fonction pulmonaire dans la mucoviscidose, alors que l'infection à MAC ne montrait pas de différence significative (49).

Au sein du complexe MAC, les différentes sous-espèces n'ont pas le même profil pathogène.

Dans une étude américaine portant sur une cohorte de 33 patients atteints de la mucoviscidose et présentant des prélèvements positifs à MAC : l'infection à l'espèce *M. avium* était la plus courante, mais l'espèce *M. intracellulare* était associée au plus haut taux d'infection pulmonaire, un âge plus jeune et un déclin plus rapide de la fonction respiratoire (50).

Il en est de même au sein du groupe MABSC. Si le MABSC est associé à une morbidité significative, accélérant le déclin de la fonction pulmonaire et altérant la qualité de vie des patients, c'est la sous-espèce *M. abscessus subsp. abscessus* qui est responsable des infections au pronostic le plus sévère (51,52).

4. Aspect radiologique

L'aspect en tomodensitométrie des infections pulmonaires à MNT correspond à des lésions fréquemment retrouvées dans la mucoviscidose, ce qui peut rendre le diagnostic difficile. Une étude publiée en 2010 a comparé des patients atteints de mucoviscidose et infectés à MNT à des patients contrôles atteints de mucoviscidose indemnes d'infection à MNT. Il était retrouvé chez les cas infectés à MNT des scores de Bhalla significativement plus élevés, une sévérité plus importante des sous-scores de bronchectasie, de condensation et des nodules centrolobulaires en arbre à bourgeon (53).

5. Dépistage des infections pulmonaires à MNT

Selon les recommandations européennes et américaines, tous les patients adolescents et adultes atteints de mucoviscidose doivent avoir un dépistage systématique annuel de colonisation ou d'infection à MNT. Cette recherche devra également être réalisée lorsque les patients présentent une détérioration clinique ne répondant pas aux traitements ciblant les autres pathogènes. Du fait de l'émergence des résistances des MNT aux macrolides, une recherche devra être réalisée lorsqu'une monothérapie par macrolide est envisagée.

Cette recherche se fait par culture d'échantillon d'expectoration spontanée, d'expectoration induite, d'aspiration bronchique ou de lavage bronchoalvéolaire. Elle ne peut être réalisée par écouvillon oro-pharyngée (54).

D. Traitement chez les patients atteints de mucoviscidose

1. Traitement des infections pulmonaire à MABSC

Selon les recommandations des *US Cystic fibrosis foundation* et *European cystic fibrosis society* publiées en 2016, le traitement des infections pulmonaire à MABSC chez les patients atteints de mucoviscidose doit comprendre une phase intensive suivi d'une phase d'entretien.

La phase intensive doit inclure :

- un macrolide oral, de préférence l'azithromycine ;
- une antibiothérapie intraveineuse par amikacine d'une durée de 3 à 12 semaines ;
- et un, ou plusieurs, des antibiotiques intraveineux suivants : tigecycline, imipénem ou ceftazidime. Le choix parmi ces antibiotiques devra être orienté par l'antibiogramme.

La durée de la phase intensive dépend de la sévérité de l'infection, de la réponse au traitement et de sa tolérance.

La phase d'entretien doit inclure :

- un macrolide oral, de préférence l'azithromycine ;
- une antibiothérapie inhalée par amikacine ;
- et un ou plusieurs des antibiotiques oraux suivants : minocycline, clofazimine, moxifloxacine ou linezolid. Le choix parmi ces antibiotiques devra être orienté par l'antibiogramme.

Le traitement doit être poursuivi pour une durée de 12 mois à partir de la négativation des cultures d'expectoration à MNT. La négativation des cultures est définie par 3 cultures négatives consécutives et la date de négativation correspond à celle de la première des 3 cultures négatives (54).

2. Traitement des infections pulmonaires à MAC

La US Cystic Fibrosis Foundation et la European Cystic Fibrosis Society ont émis en 2016 les recommandations suivantes concernant les infections pulmonaires à MAC chez les patients atteints de mucoviscidose.

Le traitement des infections pulmonaires à MAC consiste en une triple antibiothérapie orale par macrolide (de préférence l'azithromycine), rifampicine et ethambutol.

L'addition d'une antibiothérapie initiale par amikacine par voie intraveineuse devra être envisagée dans les cas suivants : examen direct à la recherche de BAAR positif, aspect radiologique de cavité ou d'infections sévères ou signes systémiques d'infections.

Le traitement doit être poursuivi pour une durée de 12 mois à partir de la négativation des cultures à MNT (54).

3. L'amikacine liposomale inhalée

a. L'amikacine

Les aminoglycosides sont un groupe d'antibiotiques utilisé depuis les années 1940 pour traiter un large spectre d'infections. Leurs modes d'action reposent principalement sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Ces antibiotiques ne sont pas ou peu absorbés par voie entérale, leur taux tissulaire sont globalement inférieurs au taux sérique. Leur mode d'élimination est principalement par voie rénale sous forme active. Ils présentent pour effets secondaires principaux une néphrotoxicité et une toxicité cochléo-vestibulaire (55). Le mécanisme de résistance primaire contre cet antibiotique est la modification enzymatique par les enzymes acetyl-transférases, phosphotransférases, et nucleotidyltransférases. Pour contrer ces mécanismes, de nouveaux aminoglycosides semi-synthétiques ont été développés dans les années 1970. Parmi ces nouveaux antibiotiques, l'amikacine est la plus utilisée (56).

b. Les liposomes

Un liposome est une vésicule sphérique composée d'une bicouche de lipides qui permet de séparer un milieu intravésiculaire d'un milieu extérieur. Il mesure de quelques dizaines à quelques milliers de nanomètres. Il peut être utilisé comme vecteur de médicament, de thérapie génique ou comme support de vaccin. Il peut être véhiculé dans l'organisme par injection ou aérosolisation. Une fois dans la circulation,

il peut fusionner avec les membranes cellulaires ou être phagocyté. Il est ensuite éliminé par les macrophages (57).

c. L'amikacine liposomale inhalée

Les MNT vivant et se multipliant dans les macrophages des muqueuses des voies aériennes et des alvéoles et y formant des biofilms, il est nécessaire aux antibiotiques de pouvoir pénétrer ces biofilms et d'avoir une activité bactéricide ou bactériostatique intracellulaire (58).

Les aminosides ont une faible pénétration membranaire, l'association à un liposome permet une augmentation de la concentration médicamenteuse intracellulaire. L'amikacine liposomale inhalée est une formulation liposomale de l'amikacine faite pour être administrée en nébulisation pour permettre une délivrance ciblée et localisée sur le site de l'infection, en permettant ainsi une meilleure efficacité et en diminuant l'exposition systémique. L'efficacité de l'amikacine liposomale puis de l'amikacine liposomale inhalée sur les infections à MNT a été montrée in vitro et in vivo sur modèle murin comparée à l'amikacine libre inhalée ou parentérale (59–61).

Il a notamment été démontré que l'ALI pénètre les biofilms fabriqués par le MAC et y diminuait le nombre de MNT viables. Comparé à l'amikacine libre inhalée, l'ALI permettait une augmentation de l'absorption d'amikacine par les macrophages, et une concentration plus prolongée dans les tissus des voies respiratoires et du poumon (61).

Chez l'homme, une première étude a montré l'efficacité de l'ALI sur la négativation des cultures d'expectoration et sur le test de marche des 6 minutes chez des patients adultes atteints d'infections pulmonaires à MAC et MABSC réfractaires au traitement conventionnel après 84 jours de traitement par ALI (62). Une autre étude a montré l'efficacité de l'ALI sur la négativation des cultures d'expectoration à 6 mois de traitement par ALI en combinaison avec le traitement usuel en comparaison avec le traitement usuel seul chez des patients atteints d'infection pulmonaire à MAC réfractaire (63).

Ce traitement est autorisé depuis 2018 aux États-Unis pour les patients adultes présentant une infection pulmonaire à MAC et n'ayant pas négativé leur culture à MAC

après 6 mois de traitements conventionnels. Il doit être combiné aux autres thérapeutiques antibiotiques recommandées dans les infections à MNT (64).

En France, il est autorisé depuis avril 2021 pour le traitement des infections pulmonaires à MAC chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose (65).

La forme commercialisée porte le nom ARIKAYCE®. Le dosage recommandé est une inhalation quotidienne de 590mg d'ARIKAYCE®, ce qui correspond à une dose de 590mg d'amikacine. Le produit doit être administré via un nébulisateur optimisé le Lamira Nebulizer System® (64).

E. Objectifs du travail

Les infections pulmonaires à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose sont en augmentation d'incidence et sont responsables d'une importante morbi-mortalité. Les schémas thérapeutiques antibiotiques utilisés à l'heure actuelle sont longs et requièrent l'utilisation d'antibiotiques potentiellement pourvoyeurs d'effets secondaires. L'ALI est un médicament qui permettrait une moindre toxicité par rapport à la voie systémique, une meilleure efficacité par la pénétration via les liposomes dans les macrophages et une meilleure tolérance par la délivrance d'un traitement adapté à la voie inhalée et administrée via un nébulisateur optimisé. Les résultats des précédentes études réalisées chez des patients adultes atteints ou non de mucoviscidose suggèrent une efficacité de ce traitement en association aux autres thérapeutiques contre les thérapeutiques actuelles utilisées seules. L'utilisation de ce médicament pourrait donc être intéressante chez les patients infectés à MNT et atteints de mucoviscidose.

Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été délivrées, à la demande des CRCM aux patients atteints de mucoviscidose et infectés à MNT.

Ce traitement est désormais utilisé depuis quelques années par certaines équipes en métropole et sur l'Île de La Réunion.

Il existe actuellement très peu d'étude sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez les patients atteints de mucoviscidose et infectés à MNT, notamment chez les enfants. Une seule étude rétrospective incluant des enfants et adultes atteints de mucoviscidose a été publiée à l'heure actuelle par une équipe de Montpellier : une

étude rétrospective portant sur 5 patients suivis sur 6 mois après début du traitement (66).

La prévalence de ces infections étant importante à la Réunion, et cette ATU ayant été obtenue pour plusieurs patients suivis au CRCM de la Réunion, la cohorte de patients qui a été traitée est une des plus grandes cohortes sur le territoire français.

Il existe donc un intérêt à étudier cette cohorte afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau médicament chez des patients enfants et adultes atteints de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire à MNT.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de ce traitement en association aux autres thérapeutiques recommandées sur la négativation des cultures à MNT.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact du traitement sur la fonction respiratoire, le statut nutritionnel, le tableau radiologique, l'éradication des autres germes, et d'évaluer sa tolérance.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive d'une cohorte de patients pédiatriques et adultes atteints de mucoviscidose, infectés à MNT selon les critères définis par l'American Thoracic Society, suivis sur l'Île de la Réunion et traités par ALI.

B. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients mineurs ou majeurs, avec diagnostic génétique de mucoviscidose, suivi aux CRCM des CHU Sud et Nord de la Réunion, avec diagnostic clinique, biologique et radiologique d'infections à MNT selon les critères définis par l'ATS et ayant bénéficié dans leur schéma thérapeutique d'un traitement par ALI accordé en ATU nominative.

Pour être inclus, les patients devaient avoir eu les premiers douze mois de traitement au plus tard en décembre 2020.

2. Critères de non inclusion

Un critère de non inclusion est retenu dans cette étude : il s'agit du refus du patient si majeur ou de l'opposition des titulaires de l'autorité parentale si mineur.

3. Faisabilité et modalités de recrutements

L'inclusion des patients a été réalisée à partir de la liste exhaustive des patients suivis aux CRCM Nord et Sud de la Réunion et ayant bénéficié d'une ATU nominative pour le traitement de leur infection à MNT par ALI.

4. Procédure de la recherche

Cette étude a été réalisée en deux parties. La première partie consistait en un recueil rétrospectif des données à partir des dossiers papiers et informatiques.

La deuxième partie consistait en la réalisation d'un questionnaire au patient lors d'une consultation de suivi habituel au CRCM par son médecin référent après la fin du traitement.

5. Thérapeutique antibiotique

Les thérapeutiques antibiotiques utilisées étaient basées sur les recommandations actuelles des sociétés savantes américaines et européennes, elles étaient adaptées aux résultats des tests de sensibilité des MNT et décidées au cours de réunion de concertation pluridisciplinaire avec avis d'expert.

Le traitement étudié est l'amikacine liposomale inhalée dont le nom commercial est ARIKAYCE®. Il est administré à la dose de 590mg par jour en inhalation orale via un dispositif médical de nébulisation spécifique le Lamira Nebulizer System®.

C. Données recueillies

Afin de décrire notre cohorte, nous avons recueilli :

- Les données démographiques des patients : date de naissance, âge, sexe.
- Les données et atteintes liées à la mucoviscidose : mutation génétique, atteinte pancréatique, présence ou non d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, résultats microbiologiques, traitements reçus et date d'instauration de traitement par modulateur de CFTR.
- Données liées à l'infection à MNT : résultats microbiologiques et thérapeutiques antibiotiques utilisées.

1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la négativation des cultures d'expectoration à MNT. La négativation des cultures est définie par 3 cultures négatives consécutives et la date de négativation correspond à celle de la première des 3 cultures négatives.

Tous les examens cyto bactériologiques des crachats (ECBC) et lavage broncho alvéolaire (LBA) avec mise en culture pour recherche de MNT ont été recueillis.

Les prélèvements d'expectoration étaient réalisés à l'occasion des séances de kinésithérapie programmées lors du suivi habituel du patient dans leur CRCM selon les protocoles habituels du service basés sur les recommandations de prise en charge actuelles.

2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires ont pour but d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance du traitement.

Ils sont basés dans un premier temps sur les données suivantes recueillies lors des consultations réalisées au CRCM selon le protocole de suivi habituel :

- Pour évaluer l'efficacité sur la fonction respiratoire : recueil des données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comprenant le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le débit expiratoire entre les valeurs de 25% et 75% de la CVF (DEM25-75), et le débit expiratoire maximal à 50% de la CVF (DEM50).
- Pour évaluer l'efficacité sur le statut nutritionnel : le poids, la taille, et le Z-score de l'IMC étaient collectés. Si le patient avait plus de 20 ans, le Z-score de l'IMC n'était plus utilisable et l'IMC était alors utilisé.
- Pour évaluer l'efficacité sur le nombre d'exacerbation : le nombre d'exacerbation durant la première année de traitement était relevé. Une exacerbation étant définie par la survenue d'un épisode aiguë de détérioration clinique (majoration de la toux, des expectorations, de la dyspnée, survenue de douleur thoracique).
- Pour évaluer l'impact du traitement sur les images radiologiques : l'ensemble des compte-rendus d'examens tomodensitométriques pulmonaires réalisés sur la période du suivi ont été recueillis. Les résultats exprimés concernant les images radiologiques correspondent aux observations réalisées par le radiologue ayant interprété l'imagerie au moment de sa réalisation.
- Pour évaluer l'impact sur les colonisations à *P.aeruginosa* : les résultats d'ECBC étaient recueillis. La définition retenue d'une colonisation intermittente

est la présence du germe dans l'arbre bronchique sans signe direct ou indirect d'infection. La définition retenue pour la colonisation chronique est la présence du germe dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois attesté par au moins trois cultures positives à au moins un mois d'intervalle, sans signe direct ou indirect d'infection.

- Pour l'évaluation de la tolérance sur le plan biologique : les marqueurs de la fonction rénale sur les bilans biologiques réalisés durant le suivi habituel du patient (urémie, créatininémie) ont été recueillis.
- Pour évaluer la tolérance sur le plan oto-rhino-laryngologique (ORL) : les compte-rendus des consultations de suivi ORL réalisées selon les protocoles du service pendant la durée du suivi ont été recueillis.

Les données anthropométriques, d'EFR et biologiques étaient collectées de douze mois avant le début du traitement jusqu'à 6 à 12 mois après la fin du traitement selon le calendrier suivant :

- 12 mois, 6 mois et 3 mois avant le début du traitement par ALI,
- à la date d'introduction du traitement,
- puis à 1 mois, 2 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois après le début du traitement,
- puis tous les 3 mois sur une durée de 6 mois à 12 mois après la fin du traitement.

Ce calendrier correspond au suivi réalisé des patients selon les protocoles du CRCM.

Pour l'évaluation de la tolérance du traitement et de son impact sur la symptomatologie des patients, un questionnaire a également été créé et soumis aux patients lors d'une des consultations de suivi habituelles après la fin du traitement.

Il s'agit d'un hétéro-questionnaire rempli par le praticien sur interrogatoire lors d'une consultation avec le patient après la fin du traitement. Il ne s'agit pas d'un questionnaire validé, mais d'un questionnaire développé dans le cadre de cette étude. Il est constitué d'une partie recueil d'événements indésirables, basée sur les effets secondaires préalablement notifiés pour le médicament ; et d'une partie questionnaire sur l'amélioration des symptômes depuis le début du traitement ainsi que sur l'observance thérapeutique et sur la tolérance par rapport à l'ancienne galénique. Ce questionnaire est présenté en annexe 1.

D. Information des patients, considération éthique et réglementaire

L'étude a été présentée au patient lors d'une visite d'inclusion réalisée au cours d'une consultation de suivi du patient. Le médecin investigateur y a présenté l'étude aux patients, ainsi qu'aux parents ou aux titulaires de l'autorité parentale si les patients étaient mineurs.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD EST II lors de la séance du 14 avril 2021.

E. Méthodes statistiques

Les différentes données ont été analysées pour étudier l'efficacité et la tolérance du traitement avant et après traitement. Des comparaisons pour chaque patient avant, pendant et après traitement ont été réalisées, puis des comparaisons entre chacun des patients ont été faites. Enfin, nous avons comparé le groupe de patients ayant négativé leurs cultures au groupe de patient ne les ayant pas négativées. Pour cela nous avons calculé des moyennes et des médianes.

III. Résultats

A. Population

Huit patients ont été inclus dans cette étude. Ces patients sont nés entre 1997 et 2011. Les âges au début du traitement étaient compris entre 7 et 20 ans : patients de 7 ans, 12 ans, 14 ans (deux patients), 15 ans, 16 ans, 17 ans et 20 ans. En 2021, 4 des 8 patients étaient majeurs. Trois sont de sexes féminins, cinq de sexes masculins.

Deux des patientes étaient en âge de procréer durant le suivi, il n'y pas eu de grossesse signalée pendant ce suivi.

Le tableau 1 résume les différentes caractéristiques des patients et le tableau 2 les différentes données liées à l'infection à MNT et à son traitement pour chaque patient. Les schémas de traitement antibiotique suivis par chaque patient sont détaillés en annexe 2.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques cliniques des patients

Patients	Sexe	Année de naissance	Mutation génétique	Insuffisance pancréatique exocrine	Insuffisance pancréatique endocrine	ABPA	Colonisation à <i>P.aeruginosa</i>	Date de début de traitement par modulateur de CFTR		VEMS		Z-score IMC	
								Ivacaftor et lumacaftor	Elexacaftor, tezacaftor, et ivacaftor	m-12	m0	m-12	m0
#1	F	2011	DF508/DF508	Oui	Non	Non	Intermittente	janv-20		78	85	0,9	-0,4
#2	M	2002	Y122X/Y122X	Oui	Oui	Non	Intermittente			66	60	0,39	-0,75
#3	F	2002	DF508/C382X	Oui	Oui	Non	Non		juin-21	109	101	0,21	-0,02
#4	M	2002	Y122X/Y122X	Oui	Non	Non	Intermittente			92	80	-0,29	-0,23
#5	F	2004	DF508/DF508	Oui	Non	Non	Non	fev-2017	aout-21	65	31	1,04	0,4
#6	M	2004	DF508/Y122X	Oui	Non	Non	Intermittente		juin-21	63	53	0,32	-0,71
#7	M	2007	DF508/DF508	Oui	Non	Non	Intermittente	juin-19	aout-21	70	95	3,87	4,3
#8	M	1997	DF508/Y122X	Oui	Oui	Non	Chronique			20	20	0,37	0,49

Légendes : m-12 = un avant le début du traitement; m0 = à l'instauration du traitement

Tableau 2 : Résumé des données liées à l'infection à MNT et à son traitement

Patients	Premier ECBC positif à MNT	Date début de traitement	Première prescription d'ALI	Date de fin de traitement	Durée du traitement (mois)	Durée du suivi post traitement (mois)	MNT identifiée		Nombre de cultures positives année avant traitement		Nombre de cultures positives sous traitement		Nombre de cultures positives après traitement		Nombres de cultures négatives sous et après traitement	Nombre d'exacerbation l'année avant traitement	Nombre d'exacerbation l'année du traitement
							MABSC	MAC	MABS C	MAC	MABS C	MAC	MABS C	MAC			
#1	25/07/2019	28/08/2019	07/11/2019	oct-20	13	12	M. abscessus subsp abscessus sequevar T28		1	0	0	0	4	0	12	4	0
#2	01/08/2014	12/09/2018	07/12/2018	janv-21	28	12	M. abscessus subsp massiliense	M. intracellulare subsp chimaera	2	3	0	14	0	3	9	5	2
#3	06/04/2017	18/11/2019	19/12/2019	avr-21	17	8	M. abscessus subsp massiliense et subsp abscessus sequevar T28	M. intracellulare subsp chimaera	4	1	9	0	2	0	8	5	4
#4	15/02/2018	20/07/2018	12/11/2018	déc-19	17	12	M. abscessus subsp abscessus sequevar C28		4	0	0	0	0	0	0	3	0
#5	22/11/2017	25/10/2019	19/11/2019	/	26	/	M. abscessus subsp abscessus sequevar T28	M. intracellulare	1	1	8	1	/	/	8	3	4
#6	30/01/2019	25/06/2019	07/11/2019	juin-21	24	6	M. abscessus subsp abscessus sequevar T28		3	0	13	0	4	0	4	3	2
#7	20/05/2019	17/10/2019	19/12/2019	déc-20	13	12	M. abscessus subsp abscessus sequevar C28		3	0	0	0	0	0	19	1	2
#8	01/11/2006	05/02/2018	01/12/2018	nov-19	22	12	M. abscessus subsp abscessus sequevar T28		2	0	6*	0*	0	0	6*	2	3

Légendes : / = Pas de données car traitement en cours; * = Résultats partiels car suivi partiel en dehors de nos centres

1. Patient numéro 1

Le patient numéro 1 est une patiente de sexe féminin, âgée de 7 ans au moment de l'initiation du traitement. Elle est porteuse de la mutation DF508 à l'état homozygote. Elle présente une insuffisance pancréatique exocrine. Elle a reçu au cours de sa vie des traitements par IPP et par corticostéroïdes inhalés pendant une durée de plus de 6 mois. Elle présente une colonisation à *P. aeruginosa* intermittente durant l'année précédant l'initiation du traitement.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : elle présente une stagnation pondérale, des douleurs thoraciques, des expectorations verdâtres, elle fait de nombreuses exacerbations ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : elle reçoit 4 cures antibiotiques pour des exacerbations avec prélèvements positifs à *P. aeruginosa* et *H. influenzae* ;
- sur le plan radiologique : un scanner thoracique est réalisé chez elle un mois avant l'initiation du traitement et retrouve des bronchectasies prédominant au poumon droit, de nombreux nodules et micronodules aux lobes inférieur et supérieur droits, des condensations du lobe supérieur droit et des impactions mucoïdes ;
- sur le plan microbiologique : ses ECBC reviennent négatifs pour les MNT. Un LBA est réalisé retrouvant une souche de MNT.

La mycobactérie identifiée par le centre national de référence (CNR) des mycobactéries est une souche de *M. abscessus subsp. abscessus* présentant le gène erm41 sequevarT28, avec un profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espèce, en particulier une résistance inductible à la clarithromycine.

Le traitement est initié à la fin du mois d'août 2019. La phase d'initiation est une triple antibiothérapie par impénem, amikacine intraveineuse et azithromycine orale pour une durée de 4 semaines.

La phase d'entretien est une triple antibiothérapie par azithromycine et clofazimine orale, et amikacine inhalée dans sa présentation intraveineuse. Le traitement inhalé est relayé par ALI en novembre 2019 après obtention de l'ATU.

Elle ne présente aucune culture positive à MNT sous traitement.

Le traitement est arrêté en octobre 2020 après 13 mois de traitement et 12 mois après la première culture négative pour les MNT.

Le scanner de contrôle réalisé en février 2021 retrouve des foyers de bronchiolites évolutifs des lobes supérieur et inférieur droits avec bronchectasies et micronodules en arbre à bourgeon.

Elle présente une nouvelle exacerbation à *P. aeruginosa* en avril 2021, puis de nouveaux prélèvements positifs à *M. abscessus* en avril, juillet, août et septembre 2021 soit à 6 mois après l'arrêt du traitement. En août 2021, elle présente une nouvelle exacerbation avec douleur thoracique et opacité radiologique lobaire supérieure droite. Ses prélèvements reviennent positifs à *Achromobacter xylosoxidans* et *M. abscessus*.

Elle débute la thérapie protéique par Orkambi® (Ivacaftor et lumacaftor) en janvier 2020 à 5 mois du début de l'antibiothérapie.

Figure 1 : Évolution de l'état nutritionnel de la patiente #1

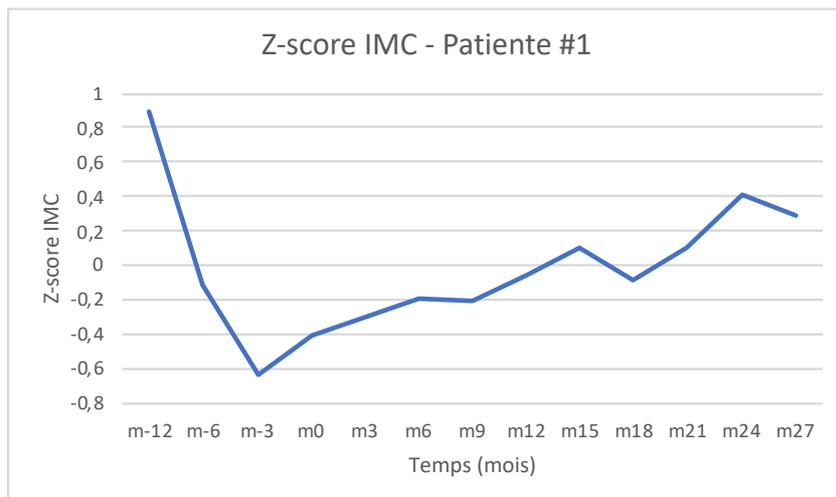
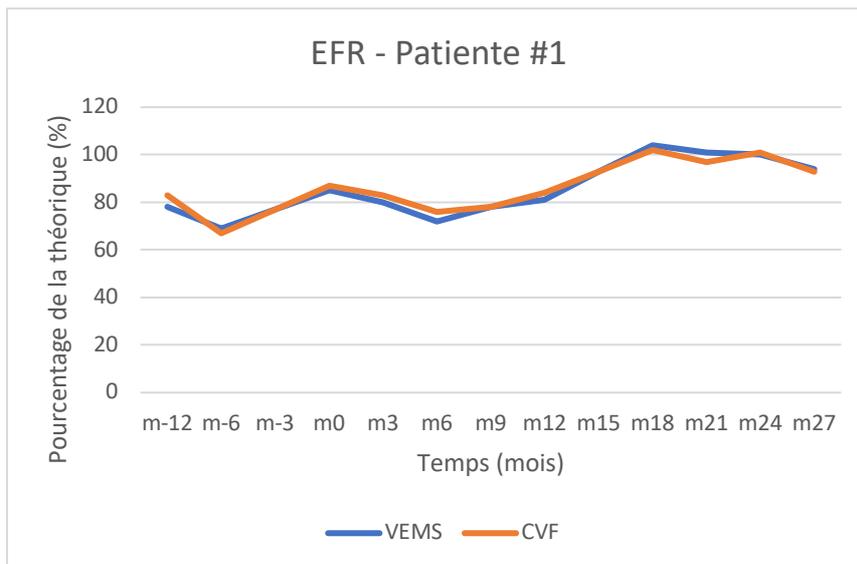


Figure 2 : Évolution de la fonction respiratoire de la patiente #1



2. Patient numéro 2

Le patient numéro 2 est un patient de sexe masculin, âgé de 16 ans au moment de l'initiation du traitement. Il est porteur de la mutation Y122X à l'état homozygote. Il présente une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Il a reçu au cours de sa vie des traitements par IPP et par azithromycine pendant une durée de plus de 6 mois.

Il nécessite une oxygénothérapie nocturne depuis juin 2017. Il présente une colonisation chronique à *S. aureus* et *S. maltophilia* et intermittente à *P. aeruginosa* et *B. cepacia* durant l'année précédant le traitement.

Ses ECBC retrouvent des mycobactéries (du MABSC à trois reprises et du MAC à deux reprises) entre 2014 et 2016. Il reçoit une première cure antibiotique d'éradication de MABSC débutée en novembre 2016. Elle consiste en une triple antibiothérapie par imipénem, amikacine et azithromycine, puis un relais par azithromycine et amikacine inhalée sous sa forme injectable. Durant cette cure, 3 ECBC reviennent positifs à MAC et une à MNT non déterminée. Le traitement est arrêté en juin 2017.

Durant l'année précédant l'initiation du second traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : il présente des exacerbations à répétition, une dégradation de sa fonction respiratoire avec chute de son VEMS et une cassure de sa courbe staturo-pondérale ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : il reçoit 5 cures antibiotiques dans des contextes d'exacerbations respiratoires avec prélèvements positifs à *S.aureus*, *S. matophilia*, *B.cepacia* et *P.aeruginosa* ;
- sur le plan radiologique : le scanner réalisé avant le deuxième traitement retrouve des bronchectasies sévères diffuses, quelques images pseudo nodulaires, une condensation au niveau lobaire supérieur droit et des impactions mucoïdes ;
- sur le plan microbiologique : trois ECBC reviennent positifs à *M. intracellulare subsp. chimaera* et deux à *M.abscessus subsp massiliense* en février et août 2018.

Étant donné la dégradation clinique et le caractère plus pathogène des MNT du complexe MABSC, un second traitement à visée d'éradication de MABSC est initié en septembre 2018. La phase d'initiation consiste en une triple antibiothérapie par imipénem, amikacine intraveineuse et azithromycine orale pour une durée de 4 semaines.

La phase d'entretien est une bi-antibiothérapie par azithromycine orale, et amikacine inhalée dans sa présentation intraveineuse. Le traitement inhalé est relayé par ALI en décembre 2018 après obtention de l'ATU.

Devant la persistance de prélèvements positifs à MAC, le traitement est complété par de l'ethambutol, de la rifampicine et de la clofazimine en avril 2019.

Il présente une négativation de ses cultures à MABSC dès le premier mois de traitement. Cette négativation est maintenue durant le traitement et durant le suivi post traitement.

Ses ECBC restent initialement positifs à MAC à un mois du traitement jusqu'au 6^e mois. Il présente ensuite une négativation transitoire de ses cultures à MAC négatives jusqu'au 18^e mois après traitement, puis tous les prélèvements reviennent positifs à *M. intracellulare subsp. chimaera*.

Il présente durant le traitement de nouvelles exacerbations avec nécessité de thérapeutiques antibiotiques supplémentaires à quatre reprises, dont deux durant la première année de traitement.

Deux scanners sont réalisés en cours de traitement : un premier en mars 2019 qui retrouve une globale stabilité des lésions broncho-pulmonaires comparativement au scanner précédent puis un second en août 2020 qui retrouve une discrète diminution des lésions broncho-pulmonaires.

Un soutien ventilatoire par ventilation non invasive nocturne est débuté chez lui en juillet 2019.

Le traitement est arrêté en janvier 2021 soit après 28 mois de traitement devant l'absence d'efficacité sur la négativation des cultures, les lésions cicatricielles au scanner et la stabilité clinique.

Une enquête environnementale avait été réalisée à son domicile et la MNT *M. intracellulare subsp. chimaera* avait été identifiée à son domicile dans une fontaine à eau en janvier 2021. Sa petite sœur également atteinte de la mucoviscidose n'a cependant jamais présenté de prélèvements positifs.

Récemment, il a présenté une nouvelle dégradation clinique concomitante à une primo-infection à *Burkholderia gladioli*.

Les mycobactéries analysées par le CNR sont :

- une mycobactérie du MAC, *M. intracellulare subsp. chimaera*, de profil de sensibilité sauvage jusqu'en 2019, puis de sensibilité intermédiaire à la clarithromycine en 2020,
- une mycobactérie du groupe MABSC, *M. abscessus subsp. massiliense* présentant une sensibilité à la clarithromycine.

Figure 3 : Évolution de l'état nutritionnel du patient #2

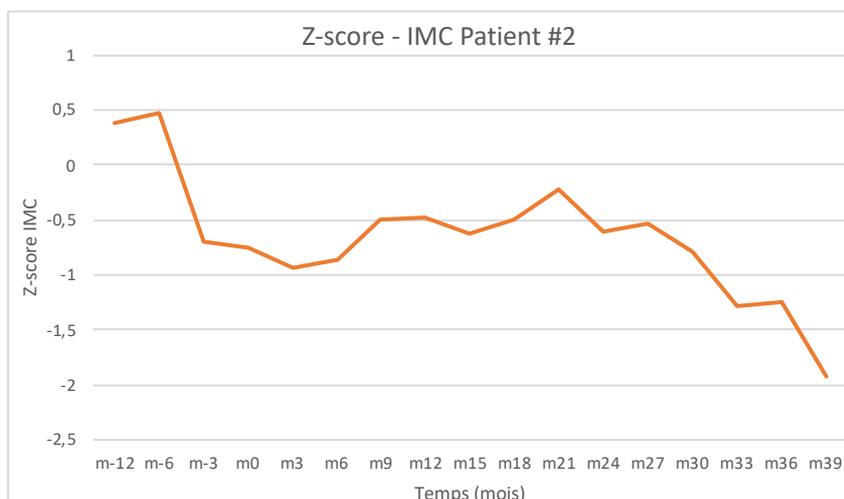
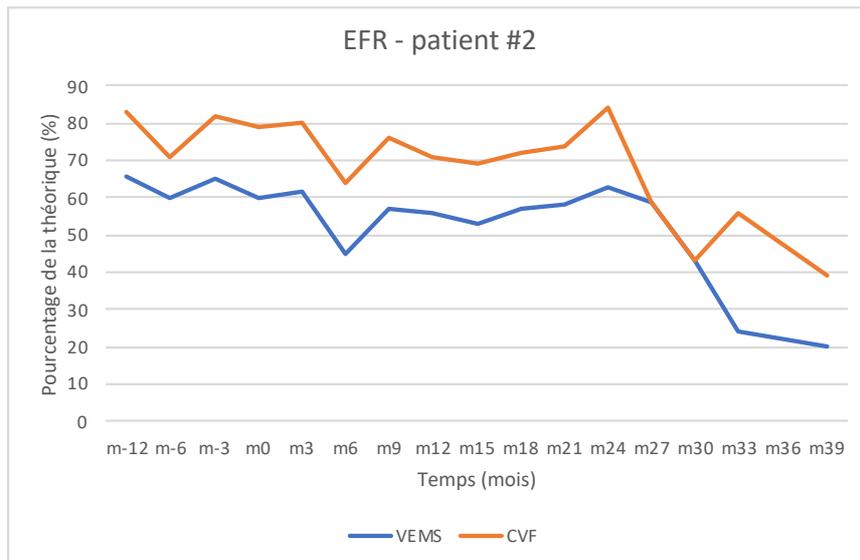


Figure 4 : Évolution de la fonction respiratoire du patient #2



3. Patient numéro 3

Le patient numéro 3 est une patiente de sexe féminin, âgée de 17 ans au moment de l'initiation du traitement. Elle est hétérozygote DF508/C382X pour le gène CFTR. Elle présente une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Elle n'a pas reçu au cours de sa vie de traitement par IPP, par corticostéroïdes inhalés ou azithromycine pendant une durée de plus de 6 mois. Elle présente une colonisation chronique à *S. aureus* et *S. maltophilia* durant l'année précédant le traitement.

Son premier ECBC positif à MNT retrouve *M. abscessus subsp. massiliense* et date d'avril 2017.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : elle présente des exacerbations à répétitions avec toux, dyspnée, douleurs thoraciques et une fièvre récidivante ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : elle reçoit 5 cures antibiotiques dans des contextes d'exacerbations respiratoires avec prélèvements positifs à *A. xylosoxidans* et *S. maltophilia* ;
- sur le plan radiologique : un scanner thoracique est réalisé chez elle cinq mois avant et au moment de l'initiation du traitement et retrouve des bronchectasies diffuses prédominantes aux bases, et l'apparition de nombreux nodules en

arbres à bourgeons associés à des images de verre dépoli et de condensation ainsi que des impactions mucoïdes ;

- sur le plan microbiologique : un LBA réalisé devant la dégradation clinique et l'aspect scannographique revient positif à *M. intracellulare*, puis quatre ECBC reviennent par la suite positif à *M. abscessus*.

Un premier traitement à visée d'éradication du *M. intracellulare* est instauré à la réception des résultats du LBA en avril 2019. Il consiste en une triple antibiothérapie par clarithromycine, ethambutol et rifampicine. Il est arrêté à la réception des ECBC positifs à MABSC en août 2019.

Un traitement à visée d'éradication de MABSC est débuté en novembre 2019 après deux nouvelles exacerbations ne répondant pas à la tazocilline, à l'imipénem et au cotrimoxazole et 3 ECBC positifs à MABSC. Le traitement débute par une phase d'attaque par cefoxitine, amikacine intraveineuse et azithromycine par voie orale. Le traitement est relayé par clofazimine, ethambutol, azithromycine et ALI. Ce schéma est réalisé sur avis du CNR devant la possibilité de présence également de MAC en plus du MABSC identifié.

L'ethambutol est par la suite arrêté devant l'absence de MAC aux différents prélèvements.

Le traitement intra veineux est repris en mars puis en juillet 2020 devant de nouveaux épisodes d'exacerbations respiratoires avec hémoptysie et persistance de *M. abscessus* aux prélèvements.

Un scanner de contrôle est réalisé en septembre 2020 et retrouve un syndrome bronchique diffus avec dilatations minimales et quelques foyers de micro nodules péri bronchovasculaires des champs supérieurs compatibles avec des foyers de surinfection d'allure active.

En avril 2021, soit 18 mois après le début du traitement, devant l'absence d'amélioration sous traitement et l'absence de négativation de ses cultures à MABSC et après avis du CNR, le traitement antibiotique est arrêté.

Elle débute son traitement par thérapie protéique Trikafta® (elexacaftor, tezacaftor, et ivacaftor) en juin 2021, avec une amélioration clinique par la suite. Ses cultures ne

retrouvent plus de MABSC à partir de juillet 2021 jusqu'à la fin de son suivi en décembre 2021.

Les mycobactéries identifiées par le CNR sont :

- une mycobactérie du MAC : *M. intracellulare subsp. chimaera*
- deux mycobactéries du MABSC : *M. abscessus subsp. massiliense* avec un profil standard pour l'espèce, présentant une sensibilité à la clarithromycine puis à partir de d'octobre 2019 *M. abscessus subsp. abscessus* avec une résistance inductible à la clarithromycine (sequevar *erm41 abscessus T28*).

Figure 5 : Évolution de l'état nutritionnel de la patiente #3

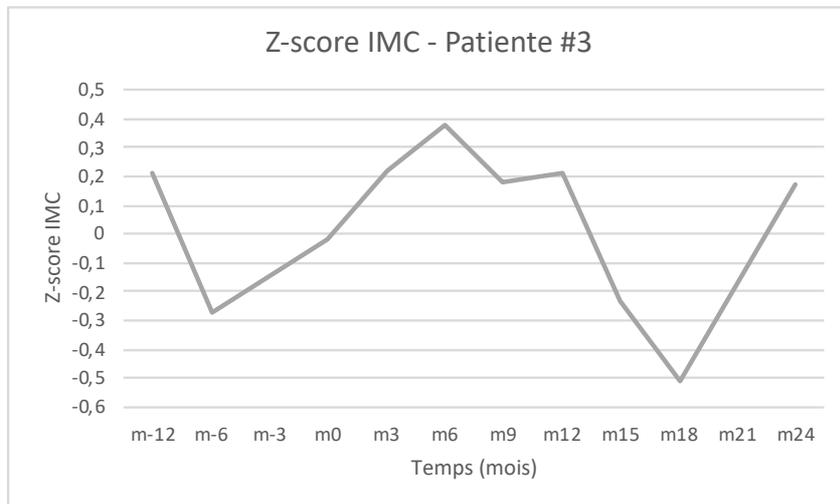
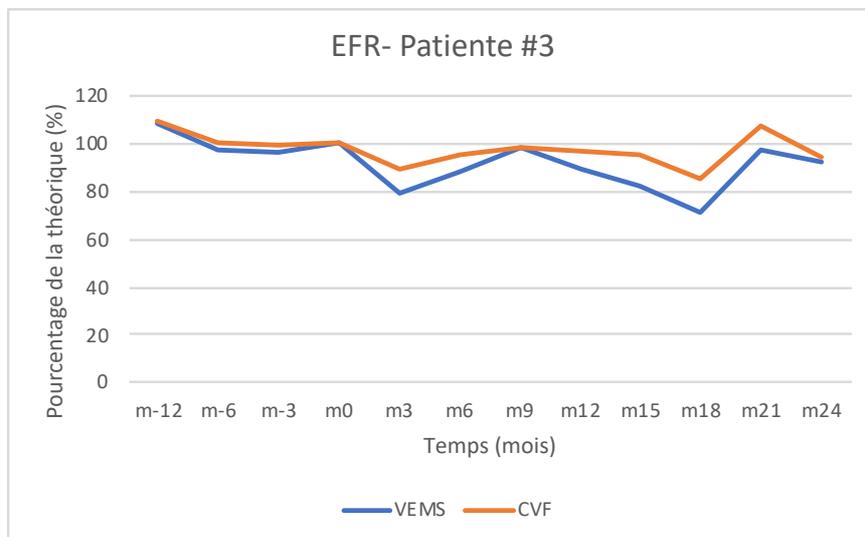


Figure 6 : Évolution de la fonction respiratoire de la patiente #3



4. Patient numéro 4

Le patient numéro 4 est un patient de sexe masculin, âgé de 15 ans au moment de l'initiation du traitement. Il est homozygote Y122X pour le gène CFTR. Il présente une insuffisance pancréatique exocrine. Il a reçu au cours de sa vie des traitements par corticostéroïdes inhalés et azithromycine pendant une durée de plus de 6 mois. Il présente une colonisation chronique à *S. aureus* et intermittente à *P. aeruginosa*.

Ses premiers ECBC positifs à MNT datent de 2015 avec un prélèvement positif à *M. intracellulare* puis de février 2018 avec un premier prélèvement positif à *M. abscessus subsp. abscessus*.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : il présente depuis le début de l'année 2018 un tableau d'exacerbation respiratoire avec majoration de son encombrement bronchique, baisse de son VEMS et perte de poids ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : il reçoit 3 cures antibiotiques dans des contextes d'exacerbations respiratoires avec prélèvements positifs à *S.aureus*, *S.maltophilia* et *P.aeruginosa* ;
- sur le plan radiologique : son scanner réalisé en février 2018 montre des bronchectasies diffuses stables, l'apparition d'éléments micronodulaires en arbre à bourgeon associés à des condensations lobaires inférieures gauches et au niveau de la lingula ;
- sur le plan microbiologique : quatre de ses prélèvements réalisés sur la période de janvier à juillet 2018 retrouve la MNT *M. abscessus*.

Un traitement à visée d'éradication de *M. abscessus* est débuté en août 2018. Il consiste en une triple antibiothérapie par amikacine et imipénem intraveineuse et azithromycine orale. Puis, il est relayé en septembre 2018 par un traitement par azithromycine et clofazimine orales et amikacine inhalée sous sa forme injectable. Le traitement par ALI est ensuite débuté en novembre 2018.

Il présente un épisode d'hémoptysie en décembre spontanément résolutif.

Il présente une bonne amélioration clinique, avec négativation de ses cultures à MNT dès le premier mois après l'initiation du traitement.

Un scanner est réalisé en décembre 2019 et montre une nette diminution des lésions visualisées en 2018. Le traitement est arrêté en décembre 2019, 15 mois après la première culture négative à MNT.

La mycobactérie identifiée par le CNR est :

- une mycobactérie du MABSC : *Mycobacterium abscessus subsp abscessus* (sequevar erm 41 abscessus C28) présentant un profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espèce.

Figure 7 : Évolution de l'état nutritionnel du patient #4

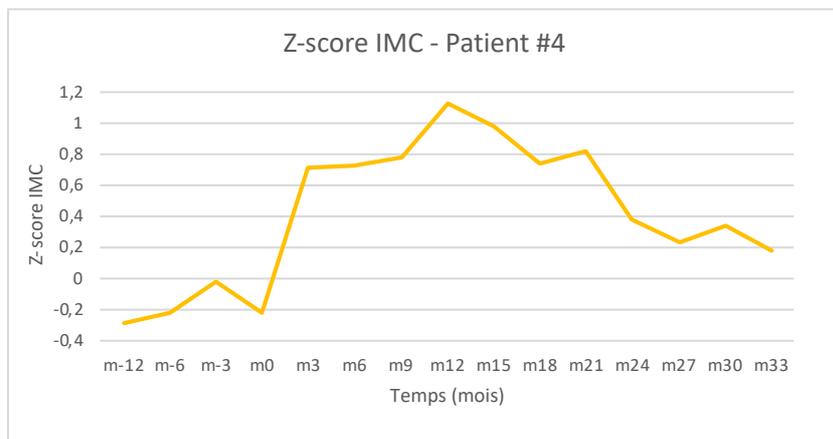
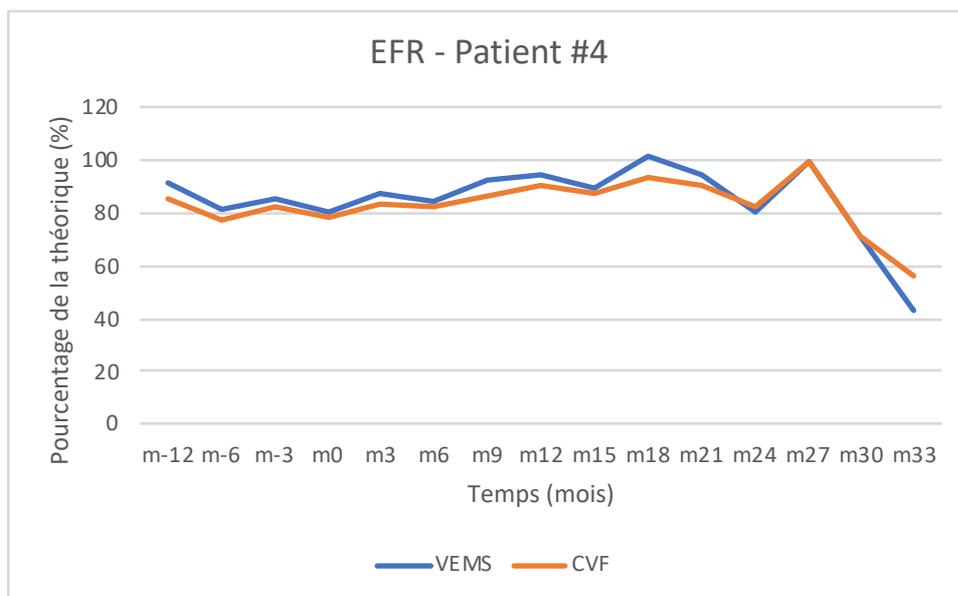


Figure 8 : Évolution de la fonction respiratoire du patient #4



5. Patient numéro 5

Le patient numéro 5 est une patiente de sexe féminin, âgée de 14 ans au moment de l'initiation du traitement. Elle est homozygote DF508 pour le gène CFTR. Elle présente une insuffisance pancréatique exocrine. Elle a reçu au cours de sa vie un traitement par corticostéroïdes inhalés et par azithromycine pendant une durée de plus de 6 mois. Elle présente une colonisation chronique à *S. aureus* et *S. maltophilia* durant l'année précédant le traitement.

Elle bénéficie de la thérapie protéique Orkambi® (Ivacaftor et lumacaftor) depuis février 2017.

Ses premiers ECBC positifs à MNT datent de novembre 2017 puis janvier 2018, ils retrouvent la mycobactérie *M. abscessus subsp. abscessus* sequevar T28. Elle présente par la suite une altération de son état général, et des exacerbations respiratoires répétées. Le scanner réalisé en février 2018 retrouve une évolution défavorable des signes de surinfection en comparaison avec l'examen précédant datant de 2016 avec majoration des impactions mucoïdes et des micro nodulations au niveau du lobe supérieur droit. De plus, il est noté l'apparition d'une lésion excavée du segment supérieur du lobe inférieur gauche compatible avec une lésion d'infection à mycobactérie ou à une lésion d'aspergillose.

Un premier traitement à visée d'éradication de *M. abscessus* est alors initié en mars 2018. Il consiste en une triple antibiothérapie par cefoxitine et amikacine intraveineuse et azithromycine orale. La cefoxitine est relayée par de l'imipénem devant une mauvaise tolérance. Le traitement est poursuivi pendant 6 semaines puis relayé par azithromycine orale et amikacine inhalée sous sa forme injectable. L'amikacine est relayée par ALI en novembre 2018.

Le scanner de contrôle réalisé en septembre 2018 retrouve une nette amélioration avec disparition des condensations et de la lésion excavée.

Le traitement est arrêté en mai 2019 soit 15 mois après la négativation des cultures à MNT et 6 mois après le début du traitement par ALI.

Durant l'année précédant l'initiation du second traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : elle présente une perte d'appétit associée à une perte de poids, des exacerbations répétées avec majoration de la toux et de l'encombrement et apparition d'hémoptysie ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : Elle reçoit trois cures antibiotiques en juin, août et septembre 2019 pour des exacerbations respiratoires avec encombrement, hémoptysie et prélèvements positifs à *S. aureus* et *S. maltophilia* ;
- sur le plan radiologique : le scanner réalisé en août 2019 retrouve de multiples impactions mucoïdes diffuses au sein des dilatations des bronches lobaires moyennes et supérieures associées à de micro nodules alvéolaires.
- sur le plan microbiologique : un nouveau prélèvement est positif à MABSC en août 2019, soit 3 mois après l'arrêt du traitement, le prélèvement est également positif à une mycobactérie du MAC pour la première fois.

Devant le tableau de dégradation respiratoire avec exacerbations répétées, dégradation de l'imagerie thoracique et nouveau prélèvement à MABSC, il est décidé de reprendre un traitement à visée d'éradication de MABSC en octobre 2019. Il consiste en une triple antibiothérapie par imipénem et amikacine intraveineuse et azithromycine orale pour une durée de 6 semaines. Il est relayé en novembre 2019 par azithromycine orale et ALI.

Pendant le traitement :

Les cultures à MNT se négativent à l'initiation du traitement puis sont de nouveau positives à partir du 9^e mois de traitement.

Elle présente des exacerbations respiratoires en janvier, février, mars, juin et novembre 2020 motivant une reprise de l'imipénem en janvier pendant 14 jours, l'ajout de clofazimine et de linézolide en février, une cure par imipénem, ciprofloxacine et bactrim pour éradication de *S. maltophilia* en mars et deux nouvelles cures contre MABSC en juin et novembre 2020 par imipénem et amikacine intraveineuse.

Un scanner de contrôle réalisé en mars 2021 retrouve des foyers de bronchectasies kystiques lobaires supérieurs droits et moyens et lobaires supérieurs gauches avec quelques bronchectasies d'aspect pseudo excavé associées à un foyer micronodulaire lobaire supérieur gauche.

Elle présente par la suite une amélioration clinique avec poursuite du traitement par azithromycine, clofazimine et ALI. Ce traitement est toujours en cours la fin de notre suivi en novembre 2021, soit 26 mois après le début du traitement.

Elle débutait son traitement par thérapie protéique Kaftrio® et Kalydeco® (elexacaftor, tezacaftor, et ivacaftor) en août 2021.

La mycobactérie identifiée par le CNR est la même que celle identifiée en 2017:
 - une mycobactérie du MABSC : *Mycobacterium abscessus subsp. abscessus* de phénotype sauvage présentant une résistance inductible naturelle à la clarithromycine (sequevar erm 41 abscessus T28).

Figure 9 : Évolution de l'état nutritionnel de la patiente #5

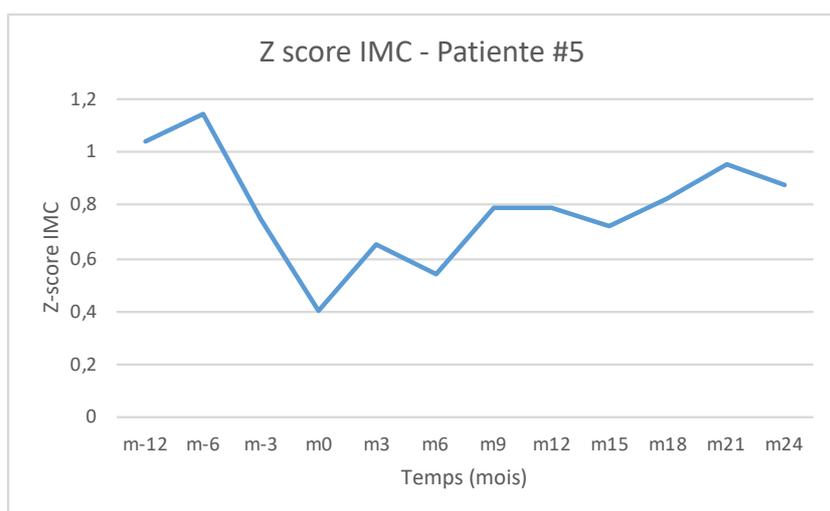
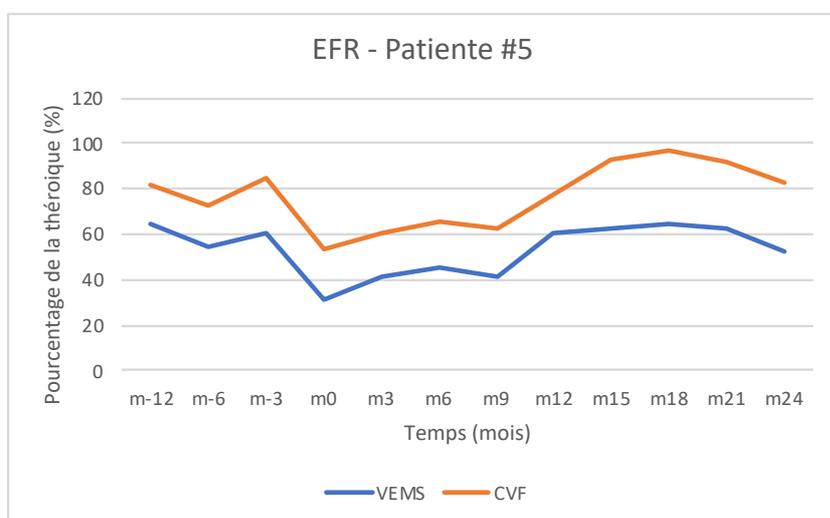


Figure 10 : Évolution de la fonction respiratoire de la patiente #5



6. Patient numéro 6

Le patient numéro 6 est un patient de sexe masculin, âgé de 14 ans au moment de l'initiation du traitement. Il est hétérozygote DF508/Y122X pour le gène CFTR. Il présente une insuffisance pancréatique exocrine. Il a reçu au cours de sa vie des traitements par IPP, par corticostéroïdes inhalés et azithromycine au long cours pendant des durées supérieures à 6 mois. Il présente une colonisation chronique à *Achromobacter xylosoxidans* et intermittente à *P.aeruginosa* durant l'année précédant le traitement.

Son premier ECBC positif à MNT date de janvier 2019, il retrouve la mycobactérie *M. abscessus*.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : il présente une perte d'appétit associée à une perte de poids et plusieurs exacerbations respiratoires ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : Il reçoit 3 cures antibiotiques dans des contextes d'exacerbations respiratoires avec prélèvements positifs à *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *A. xylosoxidans* ;
- sur le plan radiologique : son scanner réalisé en juin 2019 retrouve des bronchectasies principalement au lobe supérieur gauche associées à des micronodules et nodules ;
- sur le plan microbiologique : il présente 3 ECBC positifs à *M. abscessus subsp. abscessus*.

Un premier traitement à visée d'éradication de MABSC est initié en hospitalisation en juin 2019 par triple antibiothérapie par imipénem, amikacine intraveineuse et azithromycine orale. Le traitement par imipénem est relayé par de la cefoxitine suite à une réaction allergique. Le traitement est poursuivi pendant 4 semaines puis relayé par azithromycine orale, clofazimine orale et ALI.

Pendant le traitement, le patient est de nouveau hospitalisé pour une dégradation respiratoire sur infection grippale. Il présente 3 épisodes d'exacerbation respiratoire pour lesquelles sont instaurées des cures antibiotiques supplémentaires, les ECBC sont alors positifs à *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *A. xylosoxidans*.

Ses cultures se sont négativées d'octobre 2019 à décembre 2019. Puis tous ses prélèvements étaient de nouveaux positifs à MABSC à partir de janvier 2020.

Le scanner de contrôle réalisé en mars 2021 retrouve une globale aggravation des broncheectasies avec syndrome bronchiolaire diffus du lobe inférieur droit, du lobe moyen et des lobes moyen et supérieur gauches avec aggravation et apparition de dilatation des bronches et d'impaction mucoïdes.

Le traitement est arrêté devant l'absence d'efficacité en juin 2021 soit après 24 mois de traitement.

Il débute le traitement par thérapie protéique par Kaftrio® et Kalydeco® (elexacaftor, tezacaftor, et ivacaftor) en août 2021 soit 26 mois après le début du traitement.

La mycobactérie identifiée par le CNR est :

- une souche de MABSC *M. abscessus subsp. abscessus* (sequevar erm41 T28), avec un profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espace, en particulier une résistance inductible à la clarithromycine, une sensibilité à la tigécycline et une sensibilité modérée à la cefoxitine, imipénem et amikacine.

Figure 11 : Évolution de l'état nutritionnel du patient #6

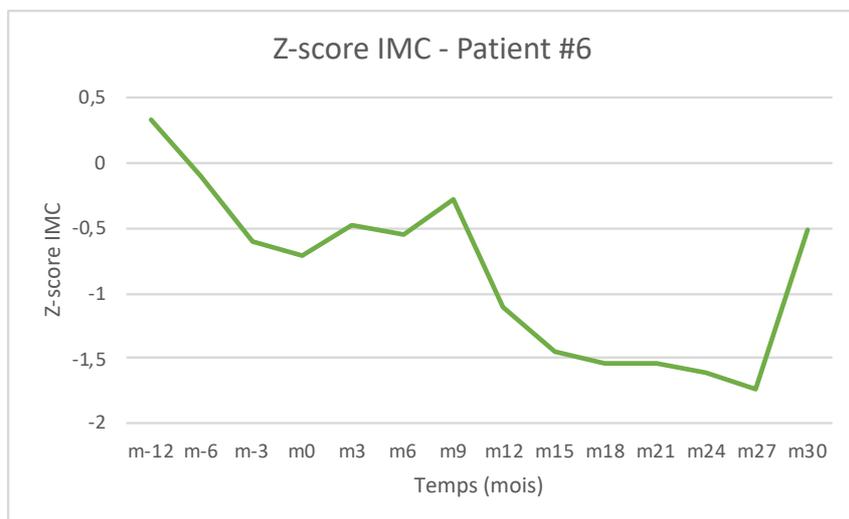
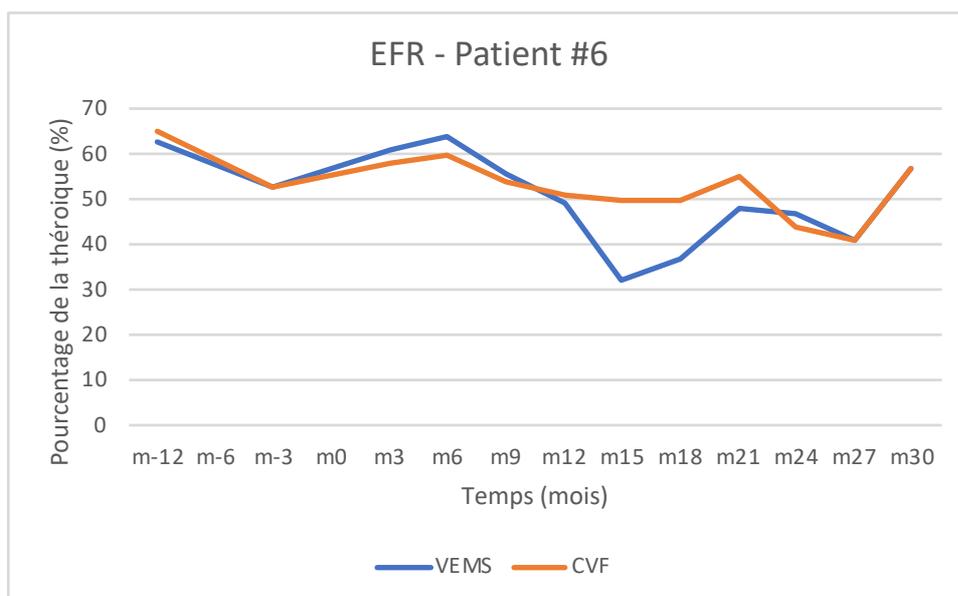


Figure 12 : Évolution de la fonction respiratoire du patient #6



7. Patient numéro 7

Le patient numéro 7 est un patient de sexe masculin, âgé de 12 ans au moment de l'initiation du traitement. Il est homozygote DF508 pour le gène CFTR. Il présente une insuffisance pancréatique exocrine et une intolérance glucidique. Il a reçu au cours de sa vie des traitements par inhibiteur de la pompe à proton, corticostéroïdes inhalés et azithromycine au long cours pendant une durée de plus de 6 mois. Il présente une colonisation intermittente à *P. aeruginosa* et *A. xylosoxidans* durant l'année précédant le traitement.

Il débute la thérapie protéique par Orkambi® (Ivacaftor et lumacaftor) en juin 2019.

Son premier ECBC positif à MNT date de novembre 2017 et retrouve une mycobactérie du groupe *Mycobacterium chimaera intracellulare*. Puis, on retrouve à partir de février 2018 la mycobactérie *M. abscessus subsp. abscessus*.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : il présente une exacerbation respiratoire en septembre 2019 avec une perte de poids et diminution de son VEMS ;

- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : il reçoit une antibiothérapie orale puis inhalée pour une colonisation intermittente à *P. aeruginosa*. Il recevait une cure antibiotique en septembre 2019 pour une exacerbation respiratoire ;
- sur le plan radiologique : le scanner réalisé en septembre 2019 montrait quelques bronchectasies cylindriques principalement au niveau du lobe moyen et de la lingula avec une plage de condensation pulmonaire linguale peu étendue ;
- sur le plan microbiologique : trois prélèvements étaient positifs à *M. abscessus subsp. abscessus* en mai, juillet et septembre 2019.

Un premier traitement à visée d'éradication du MABSC est débuté en octobre 2019. Il consiste en une triple antibiothérapie par imipénem, amikacine intraveineuse et azithromycine orale pour une durée de 6 semaines. Le traitement par imipénem est relayé par de la cefoxitine suite à une réaction d'hypersensibilité. Le traitement est relayé par la suite par azithromycine et clofazimine orale et ALI.

Durant le traitement, il reçoit deux cures antibiotiques en juin 2020 et en août 2020 pour de nouvelles exacerbations respiratoires avec prélèvements positifs à *P. aeruginosa*.

Il présente une négativation de ses cultures dès le premier mois du traitement. Cette négativation est maintenue sous traitement. L'antibiothérapie est arrêtée en décembre 2020 après 13 mois de traitement.

Durant l'année suivante, il nécessite une cure antibiotique pour une nouvelle exacerbation respiratoire à *P. aeruginosa*.

Le contrôle de son scanner en août 2021 retrouve une régression des foyers infectieux de la lingula et du lobe moyen par rapport au scanner d'août 2019.

Il débute le traitement par thérapie protéique Kaftrio® et Kalydeco® (elexacaftor, tezacaftor, et ivacaftor) en août 2021.

La mycobactérie identifiée par le CNR est une souche de MABSC, *M. abscessus subsp. abscessus* (sequevar erm(41) C28), avec un profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espace, en particulier une sensibilité à la clarithromycine et à la tigécycline et sensibilité modérée à la cefoxitine, imipénem et amikacine.

Figure 13 : Évolution de l'état nutritionnel du patient #7

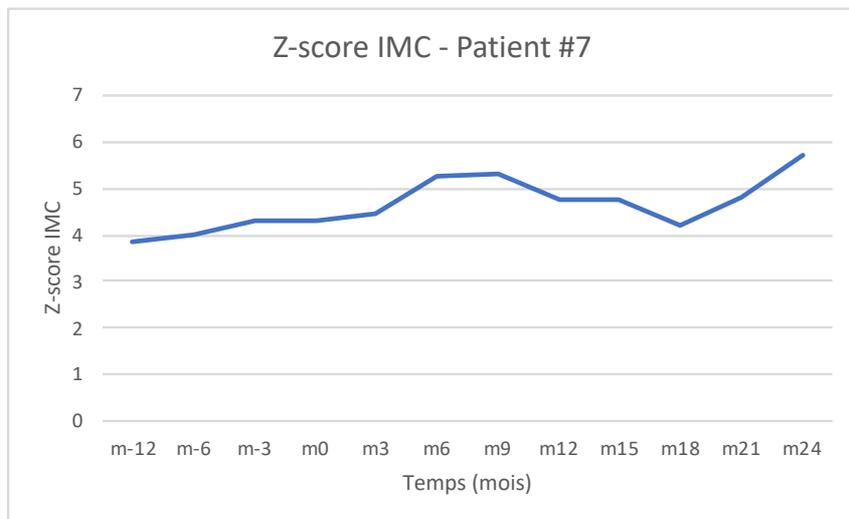
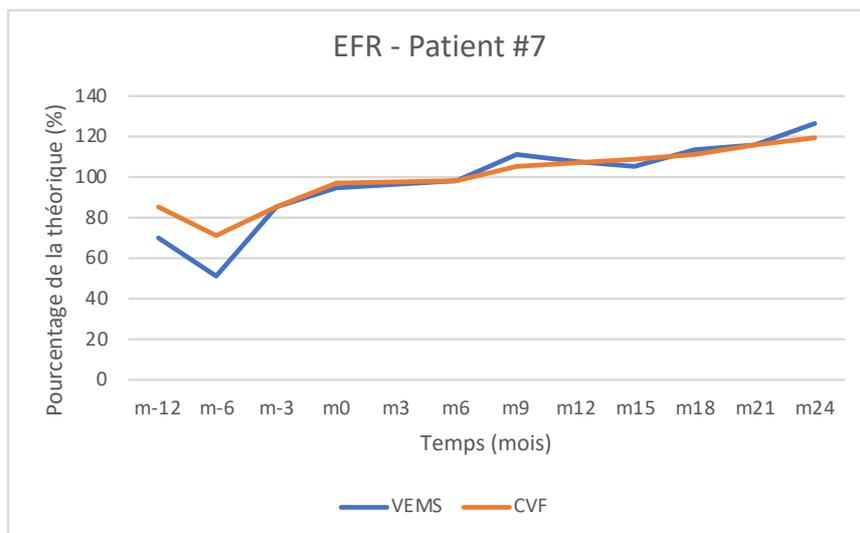


Figure 14 : Évolution de la fonction respiratoire du patient #7



8. Patient numéro 8

Le patient numéro 8 est un patient de sexe masculin, âgé de 20 ans au moment de l'initiation du traitement. Il est hétérozygote DF508/Y122X pour le gène CFTR. Il présente une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Il reçoit une insulinothérapie depuis mars 2019. Il reçoit un traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à proton et a reçu des traitements par corticoïdes inhalés et azithromycine orale pour des durées de plus de 6 mois. Il présente une colonisation chronique à *P. aeruginosa* durant l'année précédant le traitement.

Ses premiers ECBC positifs à MNT datent de septembre 2006 et septembre 2007 et retrouvent la MNT *M. abscessus*. Il présente alors des épisodes d'hémoptysie de faible abondance. Mais le scanner de contrôle étant stable et la mycobactérie n'étant pas de nouveau isolée, il est décidé de ne pas débiter de traitement.

Puis les cultures retrouvent de nouveau cette mycobactérie à deux reprises en mai et septembre 2013. Ces prélèvements positifs sont associés à une chute du VEMS, une dégradation de l'état général et respiratoire et une aggravation des lésions au scanner thoracique. Le scanner retrouve une aggravation des bronchectasies avec impactions mucoïdes et nombreuses lésions de bronchiolite. Une première cure d'éradication de MABSC est initiée par cefoxitine et amikacine intraveineuse, linézolide et azithromycine orales relayées par azithromycine orale et amikacine inhalée sous sa forme injectable.

Devant une persistance de la dégradation respiratoire avec présence de pathogènes multiples, un LBA est réalisé en mai 2014 et isole de nouveau du MABSC.

Le scanner de contrôle réalisé en juillet 2014 retrouvait une aggravation des bronchectasies, une augmentation d'épaisseur des atteintes pariétales bronchiques et une augmentation des adénopathies médiastinales et hilaires.

Devant l'absence d'amélioration évidente sous traitement dans un contexte d'infection à MABSC remontant de manière probable à plusieurs années, il est alors discuté en réunion pluridisciplinaire que l'éradication de la mycobactérie est peu probable. Il n'est donc pas décidé de nouvelles cures d'éradication intraveineuse mais une poursuite du traitement d'entretien pour une durée totale de 12 mois soit jusqu'en mars 2015.

La mycobactérie *M. abscessus* est de nouveau isolée en août 2015, mais le scanner de contrôle réalisé est stable, il n'y a pas d'introduction de traitement de décidé.

M. abscessus est de nouveau isolée en mars 2016 et le patient est hospitalisé en réanimation dans un contexte de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à Grippe A surinfecté à *S. aureus*. Un traitement à visée d'éradication de MABSC est alors repris par imipénem, amikacine intraveineuses et azithromycine orale puis relayé par azithromycine orale et amikacine inhalée sous sa forme injectable.

Le patient présente par la suite plusieurs exacerbations respiratoires. Il est transféré en métropole en juillet 2016 pour bilan pré transplantation et séjour de réhabilitation.

Durant l'année précédant l'initiation du traitement :

- sur le plan de la symptomatologie : le patient présente une atteinte très sévère de sa maladie, avec une chute majeure de son VEMS à 17% en février 2017. Une ventilation non invasive nocturne est mise en place en juillet 2017 ;
- sur le plan des thérapeutiques antibiotiques : il reçoit deux cures antibiotiques dans des contextes d'exacerbation respiratoire avec prélèvements positifs à *P. aeruginosa* et *S. aureus* ;
- sur le plan radiologique : ses scanners réalisés en avril et août 2017 retrouvent des dilatations des bronches diffuses, de nombreuses impactions mucoïdes, l'apparition de lésions bulleuses, un épaississement des parois bronchiques et de nombreux ganglions médiastinaux ;
- sur le plan microbiologique : *M. abscessus subsp. abscessus* est de nouveau isolée dans ses ECBC en août et octobre 2017.

Un nouveau traitement à visée d'éradication de MABSC est débuté en février 2018. Il consiste en une quadruple antibiothérapie par cefoxitine et amikacine intraveineuse et clofazimine et azithromycine orale pour une durée de 8 semaines. Le traitement par cefoxitine est relayé par l'imipénèm devant une mauvaise tolérance. Le traitement est relayé par la suite par azithromycine et clofazimine orale et amikacine inhalée sous sa forme injectable.

Le traitement par amikacine inhalé est relayé par ALI en décembre 2018 après obtention de l'ATU.

A partir de septembre 2018, *M. abscessus* n'est plus retrouvée sur les ECBC mais c'est la mycobactérie *M. chelonae* qui est isolée à 2 reprises. Puis, un nouveau prélèvement revient positif à MABSC en janvier 2019.

Il est hospitalisé en janvier 2019 pour une exacerbation respiratoire avec réalisation d'une cure antibiotique dans un contexte de prélèvements positifs à *P. aeruginosa*.

Il est de nouveau hospitalisé en mars 2019 pour cure d'antibiotique pré transplantation.

Il est greffé bi pulmonaire en mai 2019 en métropole. Il présente une négativation de ses cultures après la transplantation. Aucun prélèvement ne revient par la suite positif à *M. abscessus* à l'exception de la culture d'un ganglion médiastinal prélevé durant la chirurgie de transplantation. Le traitement d'entretien anti MABSC est poursuivi jusqu'à 6 mois et demi post transplantation soit 22 mois après le début du traitement.

Il est traité pour une exacerbation respiratoire avec prélèvement positif à *P. aeruginosa* en mai 2021.

Il ne présente pas de nouveau prélèvement positif à MNT jusqu'à la fin du suivi.

Les mycobactéries identifiées par le CNR sont :

- *M. abscessus subsp. abscessus* ayant un profil standard pour cette espèce et présentant une résistance inductible naturelle à la clarithromycine (sequevar erm (41) T28).
- *M. chelonae* : présentant une sensibilité intermédiaire à la clarithromycine, une sensibilité à l'amikacine.

Figure 15 : Évolution de l'état nutritionnel du patient #8

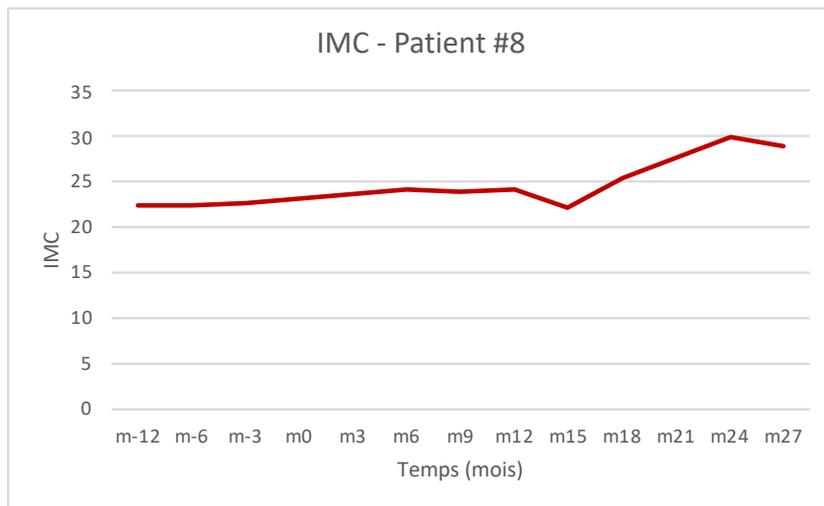
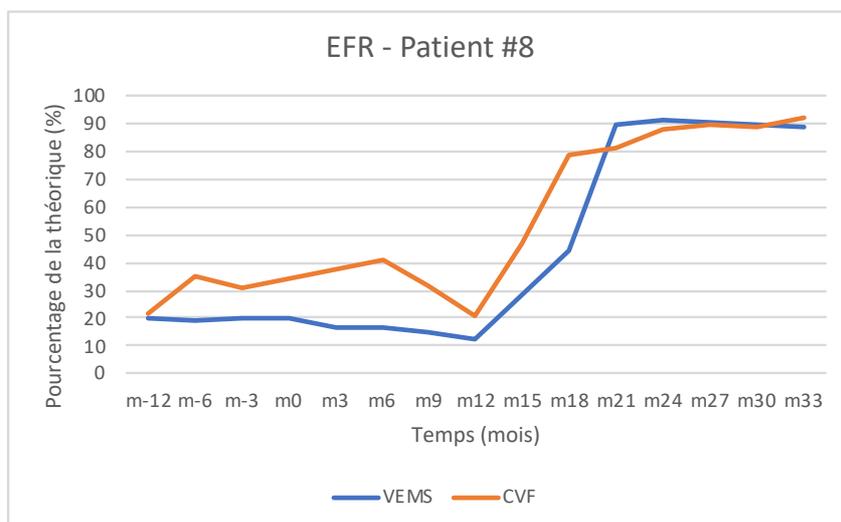


Figure 16 : Évolution de la fonction respiratoire du patient #8



B. Efficacité sur la négativation des cultures à MNT

Tableau 3: Résultats des examens cyto bactériologiques et lavages broncho alvéolaires à mycobactérie non tuberculeuse

Patient	MNT	m-12	m-6	m-3	m0	m1	m2	m3	m6	m9	m12	m15	m18	m21	m24	m27	m30	m33	m36	m39
#1	MABSC	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+					
	MAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
#2	MABSC	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/
	MAC	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	/	/
#3	MABSC	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-					
	MAC	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
#4	MABSC	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-			
	MAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-			
#5	MABSC	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+					
	MAC	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-					
#6	MABSC	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	MAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
#7	MABSC	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/					
	MAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/					
#8	MABSC	-	+	+	/	/	/	+	+	-	+	-	-	-	-	-				
	MAC	-	-	-	/	/	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-				

+ : Culture de mycobactérie positive sur ECBC ou LBA ; - : Culture de mycobactérie négative sur ECBC ou LBA ; / : Culture non réalisée ou ininterprétable

Le tableau 3 résume les résultats des ECBC et LBA réalisés chez les patients aux différents moments du suivi à partir d'un an avant le début du traitement jusqu'à 12 mois après la fin du traitement.

La patiente numéro 1 a négativé ses cultures d'expectoration à MNT sous traitement mais a présenté de nouvelles cultures positives à MABSC six mois après l'arrêt du traitement.

Le patient numéro 2 a négativé ses cultures sous traitement et a maintenu cette négativation durant la suite du suivi alors que les MNT du MABSC avait été retrouvée à 2 reprises dans le passé dans ses prélèvements en 2015, 2016 et à deux reprises en 2018. Le traitement n'a cependant pas permis d'éliminer les MNT du MAC.

La patiente numéro 3 n'a pas présenté de négativation de ses cultures d'expectoration à MABSC sous traitement.

Le patient numéro 4 a négativé ses cultures à MABSC sous traitement et cette négativation était maintenue durant le suivi post-traitement.

La patiente numéro 5 a présenté une négativation initiale de ses cultures jusqu'à 9 mois de traitement, puis ses cultures ont de nouveau été positives à MABSC à multiples reprises.

Le patient numéro 6 n'a pas présenté de négativations de ses cultures d'expectoration à MABSC sous traitement.

Le patient numéro 7 a négativé ses cultures à MABSC sous traitement et cette négativation était maintenue durant le suivi post-traitement.

Le patient numéro 8 a présenté de manière itérative des prélèvements positifs à MABSC sous traitement jusqu'à sa transplantation pulmonaire. Il a négativé ses cultures dans les suites de la transplantation sous traitement, cette négativation était maintenue après l'arrêt du traitement.

Le traitement a donc permis une négativation des cultures à MABSC durant le traitement chez 4 sur 8 soit 50% des patients, cette négativation était prolongée jusqu'à 12 mois après traitement chez 3 sur 4 de ces patients.

Chez ces 4 patients, la négativation des cultures survenait dès le premier mois de traitement. Chez le patient co-infecté à MAC, le traitement n'a pas permis son éradication. Chez le patient ayant bénéficié d'une greffe, le traitement seul n'avait pas permis l'éradication de MABSC, mais il n'a pas présenté de nouvelle culture positive après greffe, sous et après traitement.

C. Efficacité clinique et radiologique

1. Efficacité sur la fonction respiratoire

La figure 17 représente l'évolution du VEMS de chacun des 8 patients de 12 mois avant le début du traitement jusqu'à une période de 12 mois après l'arrêt du traitement. La figure 18 représente l'évolution du VEMS en moyenne chez les 7 premiers patients en fonction de la négativation (patients 1, 2, 4, 7) ou non (patients 3, 5, 6) de leurs cultures. Cette figure ne prend pas en compte les données du patient numéro 8 chez qui la transplantation pulmonaire apporte un biais trop important.

On note une chute moyenne du VEMS de 4,75% sur l'année précédant le début du traitement pour l'ensemble des patients. Un an après le traitement, on observe une augmentation moyenne du VEMS de 3,25% pour l'ensemble des patients. Cette augmentation moyenne est de 5% chez les patients ayant négativé leurs cultures (patients 1, 2, 4, 7) et de 1,5% chez les patients n'ayant pas négativé leurs cultures sous traitement (patients 3, 5, 6, 8).

Figure 17 : Évolution du VEMS chez l'ensemble des patients traités

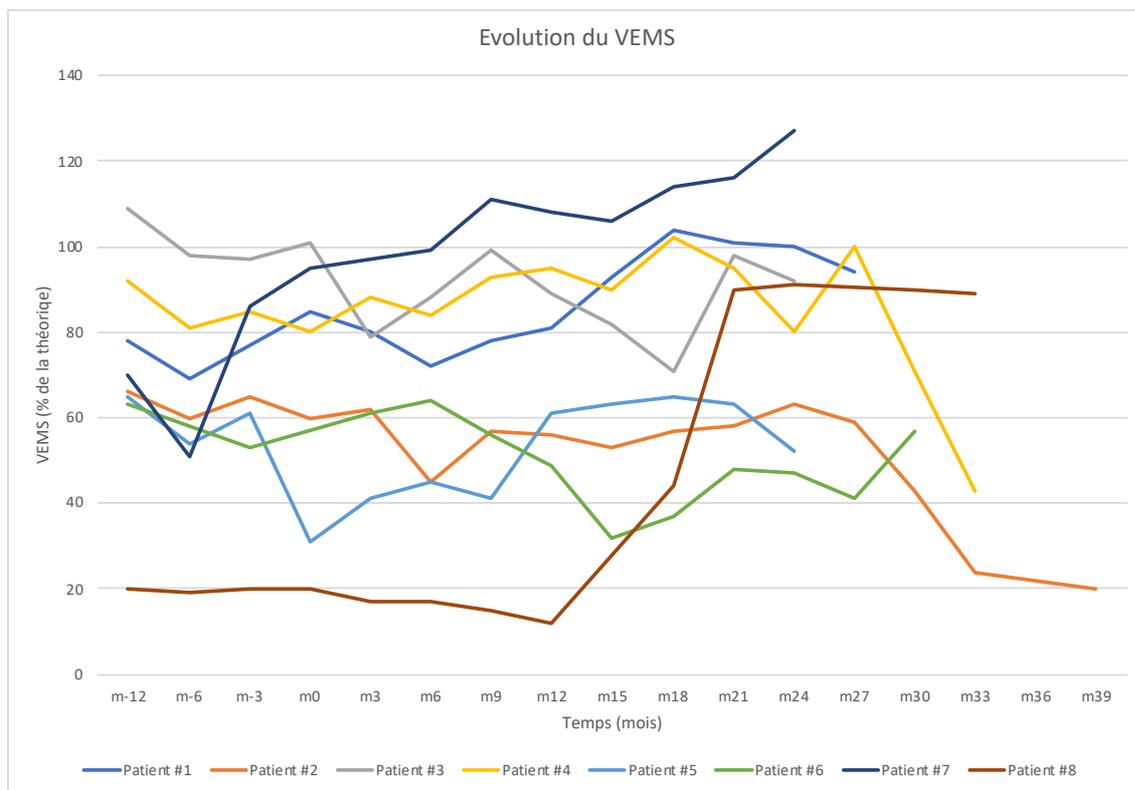


Figure 18 : Évolution du VEMS en fonction de la négativation des cultures

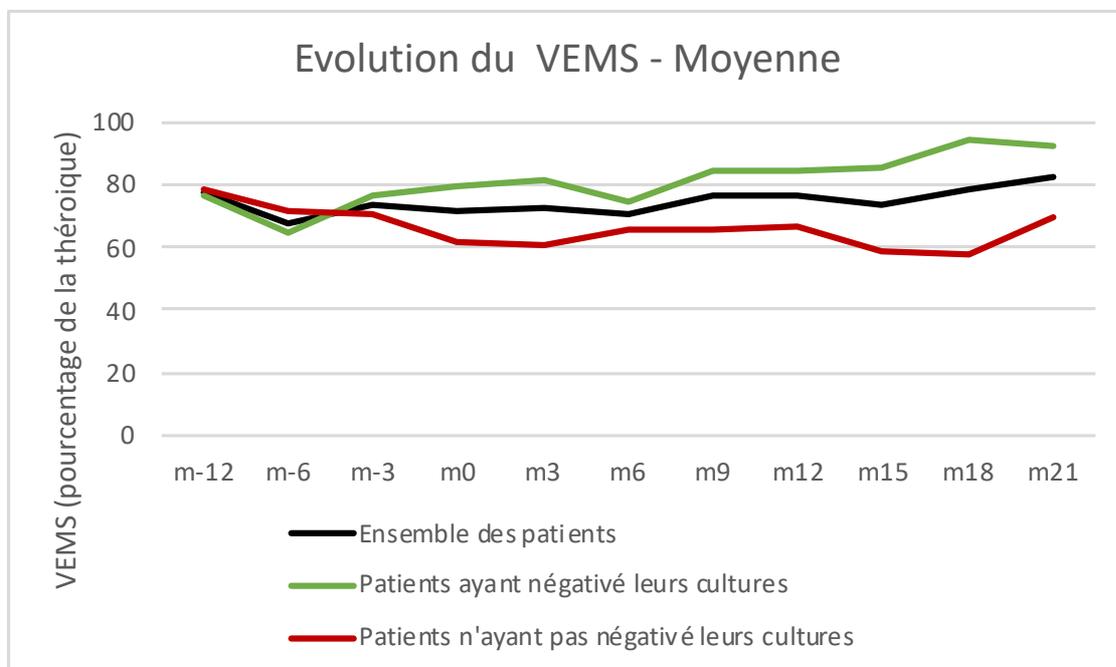


Figure 19 : Évolution du VEMS chez les patients ayant négativé leurs cultures à MABSC

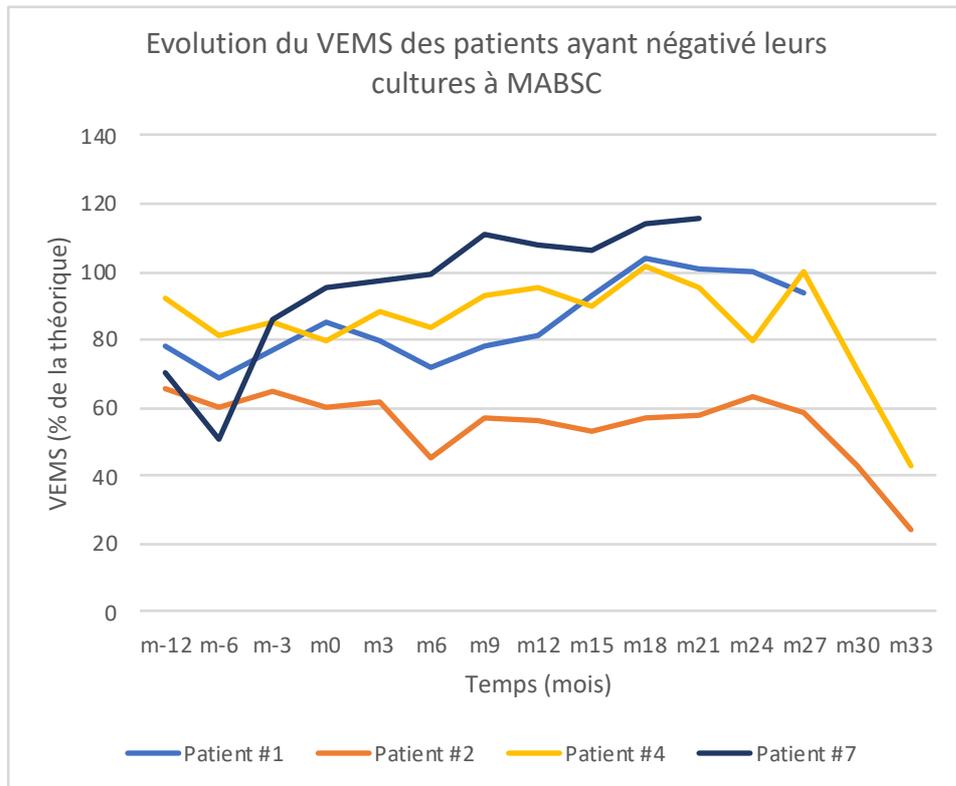
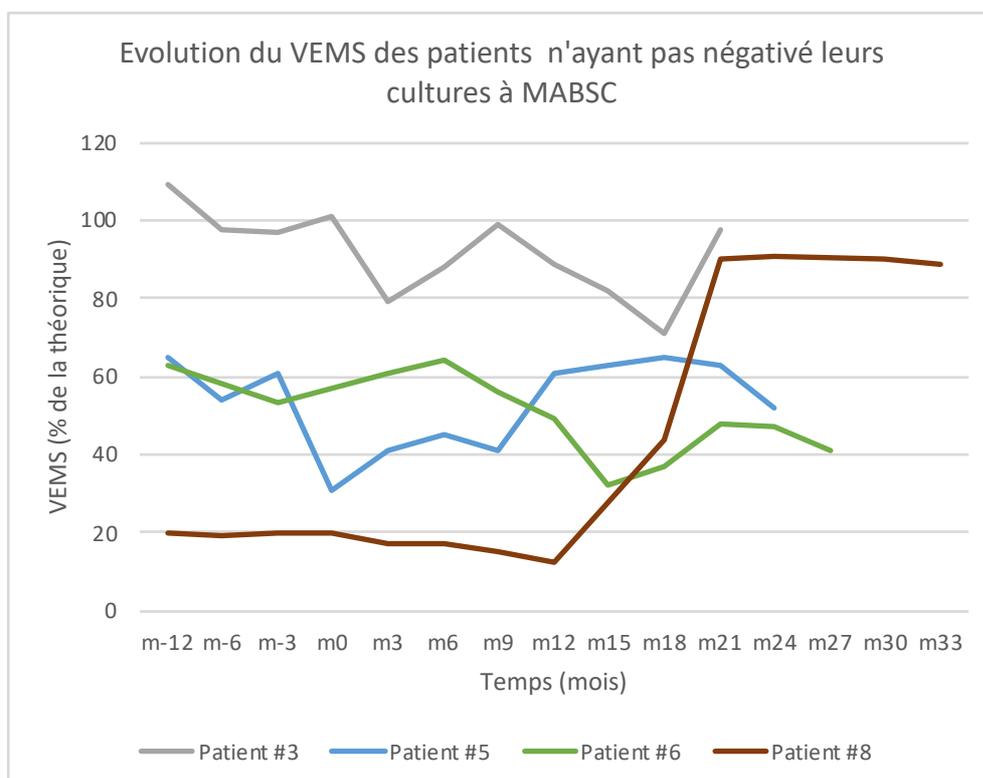


Figure 20 : Évolution du volume expiratoire maximale seconde des patients n'ayant pas négativé leur culture à MABSC

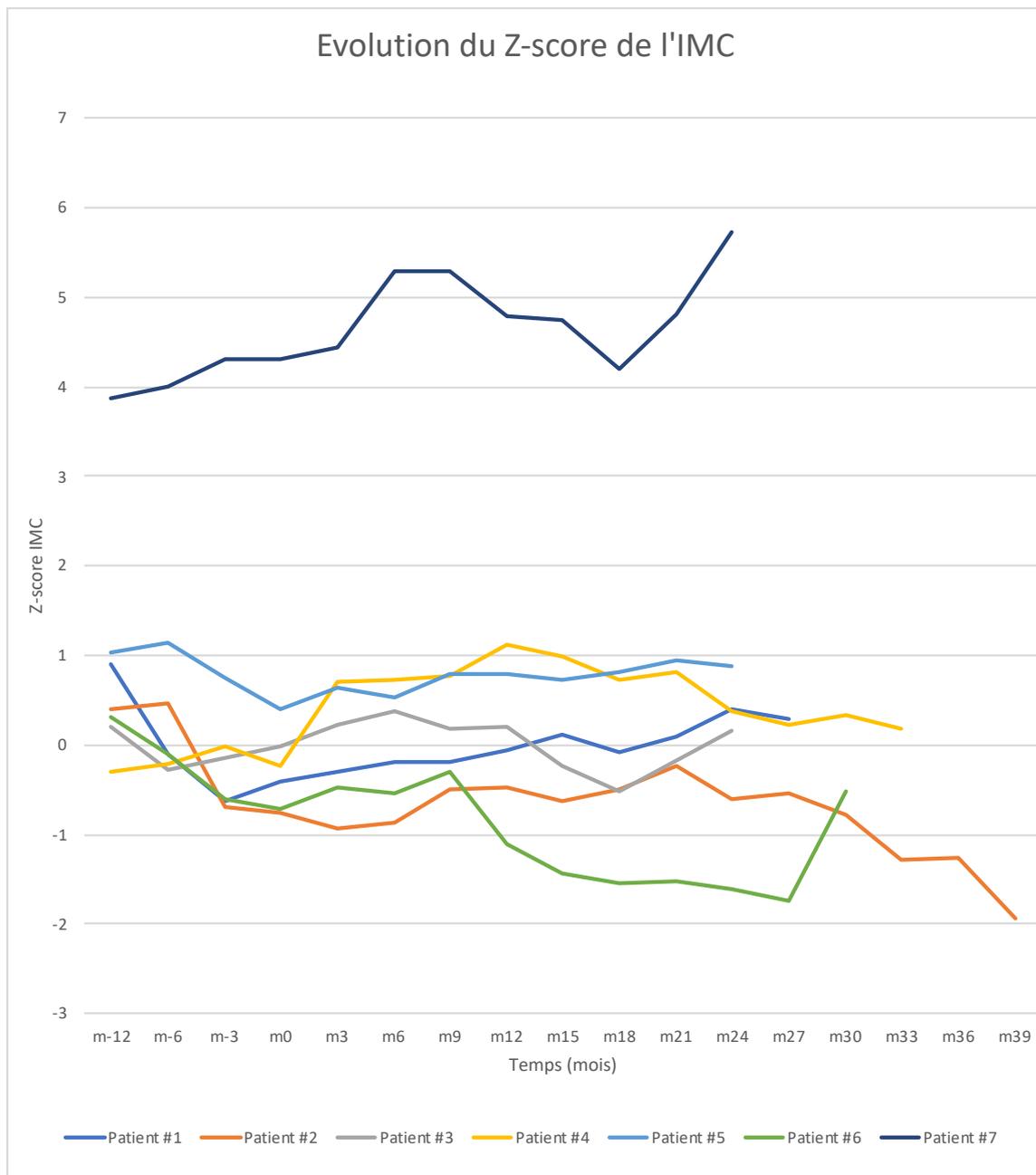


Les courbes des patients 1, 2, 4 et 7 ayant négativé leurs cultures d'expectoration à MNT sont présentés en figure 19.

Les courbes des patients 3, 5, 6 et 8 n'ayant pas négativé leurs cultures d'expectoration à MNT grâce au traitement sont présentés en figure 20.

2. Efficacité sur l'état nutritionnel

Figure 21 : Évolution du z-score de l'IMC



Nous avons observé une chute moyenne du Z-score de l'IMC de 0,55 pour les patients numéro 1 à 7 sur l'année précédant le traitement. Après un an de traitement, le Z-score de l'IMC s'améliore en moyenne de 0,38 chez ces patients. Cette augmentation moyenne était calculée à 0,61 chez les patients 1, 2, 4 et 7 ayant négativé leurs cultures, et à 0,08 chez les patients 3, 5 et 6 n'ayant pas négativé leurs cultures. Ces calculs n'ont pas été réalisés chez le patient numéro 8 chez qui le Z-score ne pouvait être calculé en raison de son âge.

3. Efficacité sur le plan radiologique

Tableau 4 : Comparaison des scanner pré et per ou post traitement

Scanner pré-traitement								
Patients	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
Bronchiectasies	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Localisation des bronchiectasies	Poumon droit	Diffuse	Bases, LSD, LID, LM, lingula	Diffuses	Diffuse, poumon droit et LSD ++	LSG	LSD, LSG, LM, lingula	Diffuse
Epaississement des parois	Oui	Oui	Oui	Oui		Non		Oui
Impactions mucoïdes	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Condensations	Oui	Oui	Oui	Oui			Oui	Non
Localisation des condensations	LSD	LSD	LID, LM, lingula	LIG et lingula			Lingula	
Verre dépoli	Non							
Nodules	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Localisation des nodules	LSD, LID		LSD, LID, LM, lingula	LIG et lingula	LSD, LSG, LM, lingula, LID	LSG		
Cavités	Non				Oui		Non	
Adénopathies hilaires et médiastinales	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	

Scanner per ou post-traitement								
Patients	#1	#2	#3*	#4	#5*	#6	#7	#8 *
Bronchiectasies	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui, aspect pseudo excavé	Oui	Oui	Oui
Localisation des bronchiectasies	LSD	Diffuse	Minime	Diffuse	LSD, LM, LSG	LSD, LID, LSG, LIG	Diminution sauf lingula	Diffuse
Epaississement des parois bronchiques	Oui	Stable	Oui				Discret	Oui
Impactions mucoïdes	Oui	Diminution		Non		Oui	Non	Oui
Condensations		Non		Diminution	Quelques		Régression	Non
Localisation des condensations				LIG, lingula				
Verre dépoli				Non			Non	
Nodules	Oui	Diminution	Oui	Diminution	Oui		Non	Oui
Localisation des nodules	LSD, LID	Eparses	Champs supérieurs	LIG et Lingula	LSG			LSD
Cavités							non	
Adénopathies hilaires et médiastinales	Augmentation	Stable	Non	Non			non	Oui

* Scanner réalisé pendant le traitement

LSD : lobe supérieur droit; LID : lobe inférieur droit; LM: lobe moyen; LSG : lobe supérieur gauche; LIG: lobe inférieur gauche

Le tableau 4 présente les différentes atteintes visualisées sur les d'examens tomodensitométriques pulmonaires réalisés avant traitement et pendant ou après le traitement.

La patiente numéro 1 présente des images radiologiques d'allures infectieuses persistantes après traitement.

Le patient numéro 2 présente une diminution de ses lésions pulmonaires.

Nous ne disposons pas de scanner de contrôle après traitement pour la patiente numéro 3. Le scanner présenté est un scanner réalisé à 11 mois du début du traitement lors d'une exacerbation, il n'est pas noté d'aggravation des dilatations des bronches ou des lésions micronodulaires.

Le patient numéro 4 présente une amélioration des lésions radiologiques après traitement (figure 22).

Le scanner de la patiente numéro 5 a été réalisé à 18 mois du début du traitement. Il retrouve une aggravation des bronchiectasies avec l'apparition d'un aspect excavé pour certaines. Les lésions infectieuses nodulaires sont en diminution.

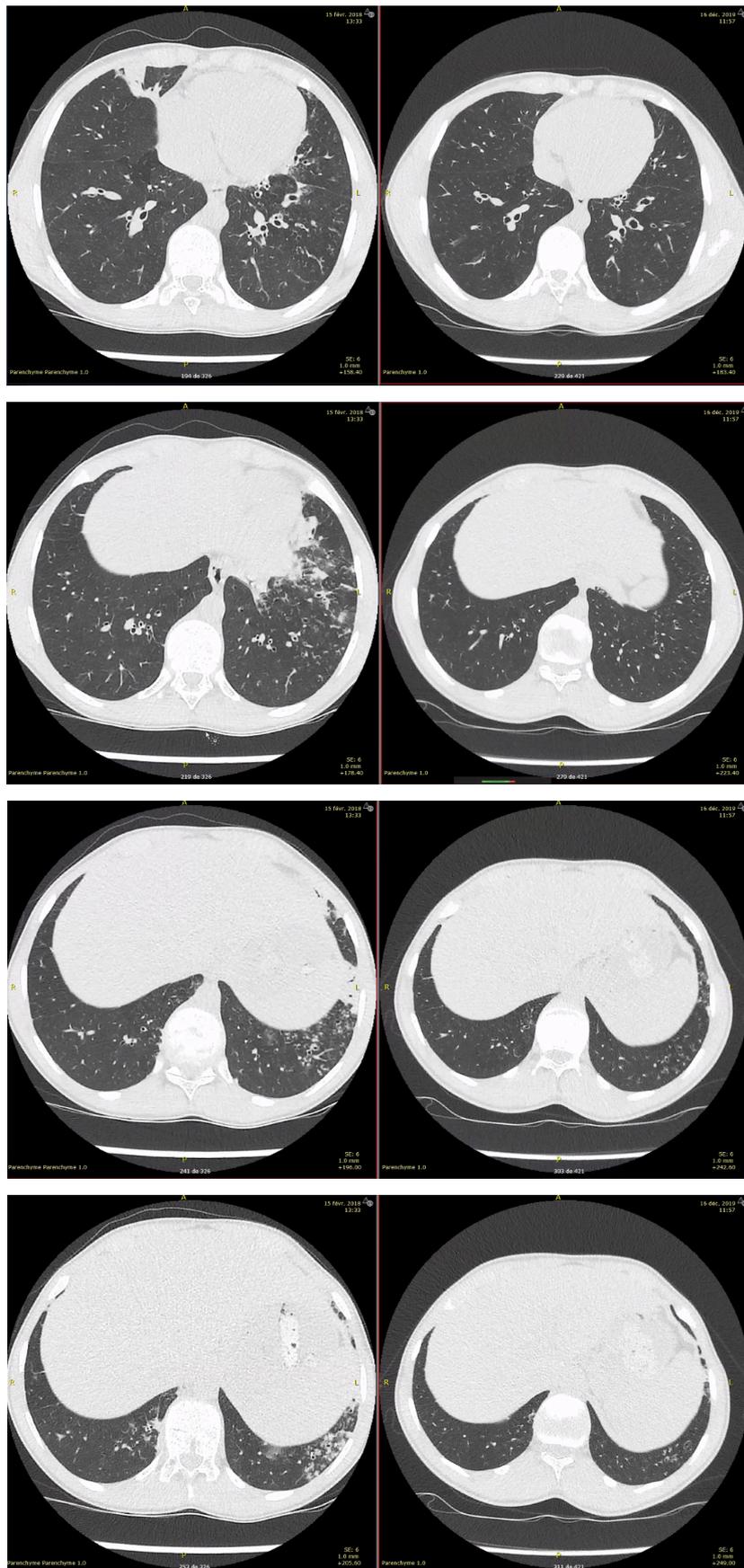
Le scanner du patient numéro 6 retrouve une globale aggravation avec un caractère plus étendu du syndrome bronchiolaire diffus.

Le scanner du patient numéro 7 montre une régression des foyers infectieux visualisés sur le scanner pré-traitement.

Le scanner du patient numéro 8 est un scanner réalisé avant la transplantation. Il retrouve une progression de l'atteinte pulmonaire sévère.

On retrouve donc une amélioration des images radiologiques pour les patients 2, 4 et 7 qui sont des patients ayant négativé leurs cultures à MABSC.

Figure 22 : Scanner pulmonaire du patient 4 avant et après traitement



Images de gauche : scanner avant traitement ; images de droites : scanner après traitement.

D. Efficacité sur les autres germes

Tableau 5 : Résultats des examens cyto bactériologiques et lavage broncho alvéolaire à *P. aeruginosa*

Patient	m-12	m-6	m-3	m0	m1	m2	m3	m6	m9	m12	m15	m18	m21	m24	m27	m30	m33	m36	m39
#1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-					
#2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
#4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
#5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
#6	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-			
#7	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-					
#8	-	+	+	/	/	/	-	+	+	+	+	+	+	-	-				

+ : Culture de mycobactérie positive sur ECBC ou LBA ; - : Culture de mycobactérie négative sur ECBC ou LBA ; / : Culture non réalisée ou ininterprétable

Un patient (le patient numéro 8) présentait une colonisation chronique et cinq patients (les patients 1, 2, 4, 5 et 7) présentait une colonisation intermittente à *P. aeruginosa* sur l'année précédant le traitement.

Le traitement n'a pas permis d'éradiquer *P. aeruginosa* chez le patient présentant une colonisation chronique.

Trois des 5 patients présentant une colonisation intermittente n'ont pas présenté de nouveaux prélèvements positifs à *P. aeruginosa* sous traitement, un seul de ces 5 patients a présenté une négativation prolongée après traitement de ses cultures à *P. aeruginosa*.

E. Caractéristiques des patients

Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon la négativation des cultures à MABSC

Caractéristiques	Patients ayant négativé leurs cultures sous traitement (n=4)	Patients n'ayant pas négativé leurs cultures sous traitement (n=4)
	Nombre	Nombre
Sexe / Âge		
Femme	1	2
Homme	3	2
Âge (moyenne/médiane)	12,5 / 13,5	16,25 / 15,5
Mutation		
DF508 Homozygote	2	1
Y122X Homozygote	2	0
DF508/Y122X	0	2
DF508/C382X	0	1
Présence d'un prélèvement positif à MNT		
MABSC	4	4
MABSC T 28	1	4
MABSC C28	2	0
M. abscessus massiliense	1	1
MAC	3	2
Nombre de culture positive avant traitement		
Présence d'examen direct BAAR positif	3	2
Nombre de culture positive à MABSC par patient (moyenne / médiane)	3,25 / 4	6 / 5
Nombre de culture positive à MAC par patient (moyenne / médiane)	2,25 / 1	1,5 / 0,5
Colonisation chronique		
P.aeruginosa	0	1
SAMS	2	1
S.maltophilia	1	1
A.xylosidans	0	2
A. fumigatus	1	3
Comorbidité		
IgE Totaux (moyenne / médiane)	432,25 / 330,5	137,75 / 113
Insuffisance pancréatique exocrine	4	4
Insuffisance pancréatique endocrine	2	1
Traitements reçus pendant > 6 mois		
Azithromycine	3	3
Corticoides inhalées	3	4
IPP	3	2
Thérapie protéique		
Début Orkambi avant le traitement	2	1
Fonction respiratoire 12 mois avant le traitement		
VEMS (moyenne / médiane)	80,75 / 74	60 / 64
CVF (moyenne / médiane)	90,25 / 84	63,5 / 73,5
Statut nutritionnel 12 mois avant le traitement		
Z-score IMC (moyenne / médiane)	1,3425 / 0,645	0,36 / 0,345
Traitement antibiotique		
Durée totale du traitement	17,75 / 15	22,5 / 23
Durée traitement ALI	15,5 / 13	19,25 / 20
Nombre d'exacerbation par patient		
Durant l'année précédant le traitement (moyenne/médiane)	3,25/3,5	3,25/3
Durant la première année de traitement (moyenne/médiane)	0,75/0,5	3,23/3,5

Le tableau 6 présente une comparaison des différentes caractéristiques des patients en fonction de la négativation ou non de leurs cultures à MNT.

F. Effets secondaires

1. Effets secondaires oto-rhino-laryngologiques

Les patients ont bénéficié d'une consultation ORL avant le traitement par amikacine intraveineuse, après ce traitement, à un mois de l'introduction de l'ALI puis à distance de l'arrêt du traitement.

Parmi les patients, 2 ont présenté des effets secondaires ototoxiques.

La patiente numéro 1, à un an de l'arrêt du traitement par ALI, a été diagnostiquée lors d'une consultation d'ORL d'une surdité de perception moyenne bilatérale. Cette patiente venait de recevoir une nouvelle cure antibiotique intraveineuse par amikacine pour une durée d'un mois. L'évolution a rapidement été favorable à l'arrêt de l'amikacine intra-veineuse.

La patiente numéro 3 a souffert d'acouphène et d'hypoacousie un an après le début du traitement. Une perte bilatérale de 30 décibels était constatée lors d'une consultation d'ORL. La patiente venait de recevoir une cure antibiotique intraveineuse supplémentaire par amikacine pour une durée d'un mois.

Les consultations de contrôle réalisées chez ces patientes retrouvaient une réversibilité des baisses de l'audition chez ces deux patientes.

2. Effets secondaires néphrologiques

Des prélèvements sanguins avec dosage des marqueurs de la fonction rénale ont été réalisés régulièrement tout au long du traitement des différents patients. Aucun patient n'a présenté de majoration de ses marqueurs sous traitement à l'exception du patient ayant bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire qui a présenté de manière transitoire après sa transplantation une élévation de son urée et de sa créatinine sanguine.

G. Questionnaire

Six patients sur 8 ont répondu au questionnaire de l'étude.

1. Effets secondaires rapportés par les patients

Les effets secondaires rapportés sont détaillés dans le tableau numéro 7. Ils étaient par ordre de fréquence décroissant : une dysphonie/aphonie, une toux, un inconfort des voies aériennes supérieures, une ototoxicité, des hémoptysies, des céphalées et de la fatigue.

Tableau 7 : Effets secondaires rapportés lors de la réalisation du questionnaire

Symptômes	Patients n=5
ORL	
Dysphonie/aphonie	3
Irritation des voies aériennes supérieures (douleur, inconfort, irritation, érythème pharyngé, inflammation des cordes vocales laryngites)	3
Ototoxicité (surdité, uni ou bilatérale, vertige, hypoacousie, acouphène)	1
Pneumologique	
Toux	3
Bronchospasme (asthme, hyperréactivité bronchique, bronchospasme, dyspnée, dyspnée d'effort, wheezing)	0
Exacerbation de la maladie pulmonaire	0
Hémoptysie	1
Douleur thoracique	0
Pneumonie (pneumonie, empyème, pleurésie, bronchite)	0
Pneumopathie d'hypersensibilité	0
Néphrologique : altération de la fonction rénale	
Digestif	
Nausée	1
Vomissement	1
Diarrhée	0
Musculosquelettique : douleurs (dorsale, arthralgie, myalgie, crampe musculaire)	0
Neurologique : céphalée	2
Cutanée : Rash	0
Généraux	
Fièvre	0
Fatigue	2
Autres	0

2. Amélioration de la symptomatologie

Concernant l'évolution de la fatigue sous traitement : deux patients ont constaté une amélioration, deux ont constaté une aggravation et deux n'ont pas constaté de différence.

Concernant l'évolution de l'essoufflement sous traitement : un patient a constaté une amélioration, un patient a constaté une aggravation et quatre n'ont pas constaté de différence.

Concernant l'évolution de l'état général sous traitement : trois patients ont constaté une amélioration, un patient a constaté une aggravation et deux n'ont pas constaté de différence.

3. Utilisation du traitement et observance

Aucun des 6 patients ne se rappelaient avoir pris par le passé le traitement par amikacine inhalée non liposomale.

Le traitement était rapporté facile d'utilisation par 5 patients sur les 6.

L'observance rapportée était quotidienne pour les patients 1, 3 et 7. Un oubli par semaine était rapporté par la patiente 5, un oubli par mois pour le patient 8. Le patient 2 n'a pas répondu à cette question.

IV. Discussion

Les infections pulmonaires à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose sont une véritable problématique sur l'Île de la Réunion tant par leur forte prévalence que par leur difficulté de diagnostic et de prise en charge.

A. Limitations et forces de l'étude

Notre étude présente de nombreux biais. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique non contrôlée, et notre effectif est faible. Nous souhaitons traiter de l'efficacité du traitement sur les MNT qu'elle soit du complexe MABSC ou MAC mais notre étude porte plus particulièrement sur le MABSC. De nombreux facteurs confondants existaient pour l'interprétation des données du fait du nombre d'évènements intercurrents liés à la mucoviscidose, aux autres co-infections et à leurs traitements ainsi qu'aux thérapeutiques ayant été démarrées durant le suivi telles que les modulateurs de CFTR. Notre questionnaire n'était pas un questionnaire validé et a, pour certains patients, été réalisé à distance non négligeable du traitement ce qui peut en impacter les réponses.

Les points forts de notre travail sont qu'il s'agit d'une étude exhaustive des patients traités par ce médicament dans cette indication sur le territoire réunionnais. L'étude de cette population est d'autant plus intéressante de par la forte prévalence des infections à MNT sur l'Île de la Réunion. Il s'agit de plus de la plus grande cohorte étudiée de patients pédiatriques et adultes atteints de mucoviscidose et traités par ALI. Du fait d'un suivi réalisé en CRCM, les patients ont bénéficié de visites systématiques régulières avec une collecte systématique de données nous permettant une description approfondie de chaque patient. Nous avons pu étudier ces patients sur une longue période avant, pendant et après leurs traitements afin d'évaluer au mieux l'impact de l'infection ainsi que l'efficacité et la tolérance du traitement.

B. Efficacité sur la négativation des cultures

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'efficacité de l'amikacine liposomale inhalée sur la négativation des cultures d'expectoration à MNT chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire à MNT. Dans notre cohorte, la totalité des patients présentait une infection à MABSC et un patient présentait une co-infection associée à MAC.

Concernant les infections à MABSC, nous avons pu constater que 50% de notre cohorte de 8 patients ont négativé leurs cultures à MABSC sous traitement. Les cultures étaient négativées dès le premier mois de traitement. Trois patients sur les 4 ont maintenu cette négativation pendant les 12 mois suivant la fin du traitement. Concernant les infections à MAC, le patient présentant une co-infection présentait des cultures persistantes à *M. chimaera intracellulare* sans négativation sous traitement. Cependant, le traitement ciblait initialement MABSC et il a été retrouvé chez ce patient une source potentielle de MAC pouvant expliquer les difficultés d'éradication.

La plus grande étude randomisée contrôlée réalisée chez des patients adultes présentant des infections pulmonaires à MNT étudiait deux groupes randomisés : un groupe recevant de l'ALI et l'autre un placebo pendant 84 jours en plus du traitement recommandé. Cette étude avait montré que 32% des patients recevant l'ALI (14 sur 44) avaient négativé leur culture à MNT à 84 jours du traitement contre 9% (4 sur 45) dans le groupe contrôle. L'efficacité du traitement était principalement vue chez les patients non atteints de mucoviscidose et infectés à des MNT du MAC (62).

Une seconde étude réalisée chez des patients adultes présentant des infections pulmonaires cette fois-ci uniquement à MAC étudiait deux groupes randomisés : un groupe recevant le traitement recommandé seul et l'autre ce traitement en association à l'ALI. Le taux de patients ayant négativé leurs cultures à 6 mois était de 29% (65 des 224 patients) parmi les patients recevant l'ALI en association au traitement usuel contre seulement 8,9% pour ceux recevant le traitement usuel seul. Dans cette cohorte de patient, la moyenne d'âge était de 64,7 ans ; ces patients étaient principalement atteints de dilatation des bronches ou de bronchopneumopathie chroniques obstructive (63). Une extension de cette étude était réalisée pour étudier l'efficacité de l'ALI chez les patients n'ayant pas encore négativé leurs cultures à 6 mois de traitement par ALI et traitement usuel. Après 12 mois de traitement, 9,6% des patients

n'ayant pas encore négativé leurs cultures (7 patients sur 73) les négativaient et ce taux augmentait à 13,7% (10 patients au total) après 20 mois de traitement (67).

La seule étude publiée sur ce traitement et incluant une population de patients atteints de mucoviscidose et infectés à MABSC est une étude rétrospective publiée par l'équipe de Montpellier en 2018 portant sur les cas de 5 patients. Ces 5 patients étaient âgés de 11 à 56 ans au début du traitement. Seulement 3 de ces 5 patients avaient pris leur traitement avec une bonne observance et l'avait poursuivi au-delà de 3 mois. Ces 3 patients avaient obtenu une négativation de leur culture entre 1 à 6 mois après le début du traitement, et n'avait pas présenté de nouvelle culture positive par la suite durant l'année suivant le début du traitement. Les patients ayant arrêté le traitement prématurément avaient présenté de nouvelles cultures positives (66).

Notre étude est donc la plus grande cohorte étudiée de patients principalement pédiatriques atteints de mucoviscidose et infectés à MABSC et MAC ayant poursuivi le traitement par ALI pour une durée minimum de 12 mois après négativation de leur culture.

Nos résultats d'une négativation de culture chez 50% des patients concordent et sont même supérieurs à ceux retrouvés dans les larges études chez des patients adultes atteints ou non de mucoviscidose.

In vitro et in vivo chez des modèles murins, l'ALI avait été comparé à l'amikacine libre inhalée et avait montré des résultats satisfaisants en faveur de l'ALI (61).

Dans des études s'intéressant à l'amikacine libre inhalée, les taux de négativation de cultures étaient de 25 % pour les MNT (MABSC et MAC confondus) chez une cohorte de 20 patients adultes atteints ou non de mucoviscidose (68), à 43,5% d'une cohorte de 26 patients adultes non atteints de mucoviscidose infectés à MNT (MABSC et MAC confondus) (69). Une étude portant uniquement sur des enfants atteints de mucoviscidose infectés à MABSC et recevant un traitement similaire à celui de notre étude et incluant de l'amikacine libre inhalée retrouvait une négativation des cultures prolongées chez 50% (9 sur 18) des patients (70).

Nos résultats semblent donc similaires à ces différentes études réalisées avec l'amikacine libre inhalée. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour comparer ces deux traitements chez l'homme.

Un patient a négativé ses cultures dans les suites d'une transplantation bi-pulmonaire. Nous n'avons pas comptabilisé ce patient parmi les 4 patients ayant négativé leurs cultures, car c'est la transplantation qui semble avoir permis l'éradication de la MNT. Cependant, cette transplantation était encadrée du traitement par ALI, il n'a pas présenté de récurrence de son infection après la transplantation et après l'arrêt du traitement. L'infection pulmonaire à MNT a longtemps été considérée comme une contre-indication relative à la transplantation du fait de l'importance des complications dans le contexte d'immunosuppression. Mais des études de cohorte de patients atteints de mucoviscidose infectés à MNT et ayant bénéficié de transplantation ont été publiées montrant une possible bonne évolution après transplantation (71,72). Les recommandations de 2016 des sociétés européenne et américaine de mucoviscidose préconisent que tous les patients atteints de mucoviscidose pour qui une transplantation est envisagée doivent bénéficier d'une recherche de MNT, que la présence de cultures positives anciennes ou récentes ne doit pas empêcher de considérer une transplantation pour ces patients. Elles recommandent également que les patients présentant une infection pulmonaire à MNT devront commencer une cure antibiotique avant d'être inscrit sur liste, que les patients recevant un traitement et ayant plusieurs cultures négatives consécutives ou ayant terminé le traitement avec succès de négativation de leurs cultures peuvent être éligibles à la liste de transplantation. Elles statuent de plus que la présence d'une infection persistante à MABSC ou MAC malgré un traitement optimal n'est pas une contre-indication absolue à la transplantation (73). Cependant, selon le dernier consensus de 2021 de la société internationale de la transplantation cardiaque et pulmonaire, une infection pulmonaire évolutive à MNT chez un patient atteint de mucoviscidose malgré un traitement optimal resterait une contre-indication à l'inscription sur la liste de transplantation (74). Le patient de notre cohorte présentait une colonisation chronique à *M. abscessus subsp. abscessus* malgré plusieurs traitements d'éradication. La greffe a été encadrée d'un traitement d'éradication de MABSC incluant de l'ALI. Le traitement a été bien toléré, et le patient a présenté une négativation de ses cultures après transplantation. Cette négativation était prolongée après arrêt du traitement antibiotique. Une cohorte de 13 patients pédiatriques présentant une infection chronique à MABSC et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire a été publiée en 2019. Dans cette cohorte, 9 patients sur les 13 présentaient de nouveau des cultures positives à MABSC dans les suites de la transplantation et les patients présentant une infection chronique à la sous-espèce

M. abscessus subsp. abscessus présentaient une évolution défavorable par rapport aux autres sous-espèces (52). Notre étude est une des premières à publier un cas de patient atteint de mucoviscidose infecté à MNT et traité par ALI, l'évolution favorable de ce patient est encourageante et des études supplémentaires sont à réaliser pour étudier l'efficacité de ce traitement dans cette population de patient en insuffisance respiratoire terminale.

Les patients n'ayant pas négativé leurs cultures pendant le traitement étaient tous infectés par la sous-espèce de *M. abscessus subsp. abscessus* présentant la mutation du gène *erm41* conférant une résistance inductible au macrolide. Cette sous-espèce a déjà été identifiée comme plus difficilement traitable (75,76). La patiente numéro 1 qui a présenté une négativation de ses cultures sous traitement était également infectée à cette sous-espèce résistante. La prise en charge chez cette patiente avait été précoce. Elle a cependant présenté une récurrence après traitement. Un traitement plus précoce et prolongé pourrait être discuté chez les patients infectés à cette sous-espèce.

Concernant les thérapies protéiques, la patiente numéro 3 a négativé ses cultures après début du Kaftrio® quand 18 mois de traitement n'avait pas été efficace. Un cas similaire avait été rapporté dans la littérature en 2021 (77). Deux des patients ayant négativé leurs cultures avaient débuté l'Orkambi® dans les mois précédant ou suivant le début du traitement antibiotique. Cela nous fait émettre des réserves quant au rôle du traitement étudié ou des thérapies protéiques dans le succès d'éradication des MNT. Une patiente était cependant déjà sous Orkambi® et n'avait pas obtenu une négativation de ces cultures. Ces résultats donnent néanmoins un espoir pour l'avenir des patients atteints de mucoviscidose et infectés à MNT avec l'arrivée de ces nouvelles thérapies.

C. Efficacité clinique et radiologique

Concernant la symptomatologie des patients, l'étude de l'évolution du VEMS de nos patients montre tout d'abord l'impact d'une infection à MNT sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.

Dans notre cohorte, nous retrouvons une chute moyenne initiale du VEMS de -4,7% durant l'année précédant l'initiation du traitement. Ces résultats concordent avec de précédentes études, en particulier une étude américaine rétrospective qui observait chez une population de patients atteints de mucoviscidose des déclin de leurs VEMS différents en fonction de la présence ou non de critères d'infection. Les patients présentant une infection pulmonaire à MNT avaient un déclin de -5,8% de leur VEMS l'année précédant la première culture puis de -4,1% par an dans les 3 ans suivant cette première culture. Les patients ayant présenté des cultures positives à MNT sans critères d'infections avaient quant à eux un déclin de -0,7 à -0,4% l'année précédente et de -2,1 à -1,6% les années suivantes (78).

Concernant l'amélioration du VEMS sous traitement, les courbes individuelles et de moyenne semblent montrer une tendance positive du VEMS au cours et après le traitement pour les patients ayant négativé leurs cultures. Des résultats similaires ont déjà été montrés dans une étude rétrospective chez des enfants atteints de mucoviscidose et infectés à MABSC. Dans cette cohorte, il était observé une modification significative de la trajectoire du VEMS et de la CVF chez les patients ayant négativé leurs cultures à MABSC (70).

Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence car deux des patients ayant négativé leurs cultures avaient débuté la thérapie protéique Orkambi® durant l'année précédente ou durant les premiers mois du traitement. L'utilisation au long cours d'azithromycine pourrait également contribuer à cette amélioration du VEMS par son effet immunomodulateur déjà démontré (79).

Concernant le statut pondéral des patients de notre cohorte, la majorité des patients ont présenté une altération initiale importante du Z-score de leur IMC. Puis la majorité des patients et notamment tous ceux ayant converti leurs cultures ont présenté une stabilisation voire une amélioration du z-score de leur IMC. Des résultats similaires ont également déjà été montrés dans l'étude sus-citée étudiant une cohorte d'enfants atteints de mucoviscidose et infectés à MABSC. Dans cette cohorte, il était observé une modification significative de la trajectoire du Z-score de l'IMC chez les patients ayant converti leurs cultures à MABSC (70). Nous émettons les mêmes réserves concernant l'amélioration chez les patients chez qui la thérapie protéique Orkambi® avait été instaurée et ayant pu être responsable de cette évolution positive du poids.

L'efficacité clinique du traitement a également pu être observée sur le nombre d'exacerbations après le début du traitement. En effet, sur l'année suivant le début du traitement, 3 des 4 patients ayant négativés leurs cultures ont présenté moins de la moitié du nombre d'exacerbation en comparaison avec l'année précédant le début du traitement. Cela n'était pas le cas pour les patients n'ayant pas négativé leurs cultures.

Les trois patients ayant négativé leurs cultures de manière prolongée après traitement ont présenté une amélioration de leur atteinte pulmonaire à l'imagerie. De précédentes études avaient montré qu'en l'absence de traitement d'une infection pulmonaire à MNT, la répétition des imageries pouvait montrer l'évolution de la maladie avec aggravation et apparition de nouvelles broncheectasies, nodules ou cavités (36,80). Ces résultats sont donc en faveur de l'efficacité du traitement sur le traitement de l'infection pulmonaire à MNT en limitant l'évolution des lésions pulmonaires. Cependant, une relecture de l'ensemble des imageries pour l'étude ainsi que l'utilisation de score standardisé auraient été nécessaires pour mieux définir les atteintes radiologiques et leurs évolutions dans notre cohorte.

D. Efficacité sur les autres germes

Concernant les co-infections à *P. aeruginosa*, l'utilisation de l'ALI dans les infections chroniques à *P. aeruginosa* a été étudiée chez les patients atteints de mucoviscidose. La diffusion de l'ALI dans les biofilms de *P. aeruginosa* a été montrée in vitro (81). Des études ont montré l'efficacité de l'ALI sur la fonction respiratoire, la diminution de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations et sur l'amélioration de la symptomatologie des patients lorsqu'il est utilisé en traitement des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Sa non infériorité par rapport à la tobramycine inhalée sur la fonction respiratoire dans cette indication a également été montrée (82,83). Dans notre cohorte, le traitement par ALI a permis la négativation sous traitement des cultures à *P. aeruginosa* chez 3 des 5 patients présentant une colonisation intermittente, et cette négativation n'a été prolongée après traitement que chez un seul de ces patients. Cependant, certains patients avaient bénéficié de cure antibiotique d'éradication de *P. aeruginosa* pendant le traitement. Cette négativation a pu contribuer à l'amélioration clinique respiratoire et

nutritionnel des patients. Des études supplémentaires seront nécessaires pour étudier plus précisément l'efficacité de ce traitement sur cette bactérie.

E. Caractéristiques des patients, facteurs de risque et environnement

Dans notre cohorte, les patients ayant négativé leurs cultures à MABSC sont plus jeunes, ont une meilleure fonction respiratoire, un meilleur statut nutritionnel et ont présenté moins de cultures positives à MNT avant le début du traitement.

Ces résultats rappellent une étude rétrospective étudiant l'évolution de patients atteints de mucoviscidose après la première culture positive à MNT. Dans cette étude il était observé que parmi les patients ayant présenté une culture positive à MNT, ceux qui évoluaient vers une maladie pulmonaire à MNT différaient de ceux présentant une simple colonisation intermittente ou chronique par un VEMS significativement plus bas au moment de la première culture positive (78). Une autre étude rétrospective chez des patients adultes non atteints de mucoviscidose et présentant une maladie pulmonaire stable à MAC non traité retrouvait des négativations spontanées de leur culture à MAC plus fréquente lorsque le patient était jeune, avait un IMC plus haut et des examens directs à la recherche de BAAR négatif au moment du diagnostic (84).

Ces résultats nous font nous poser la question de la temporalité de la mise en place d'un traitement d'éradication des MNT. En effet, il est souvent difficile de différencier une infection à MNT d'une simple colonisation chez les patients atteints de mucoviscidose. Les critères diagnostiques de MNT n'ayant pas été établis pour les patients atteints de mucoviscidose spécifiquement, les signes cliniques et radiologiques nécessaires au diagnostic peuvent être liés aux atteintes sous-jacentes de la mucoviscidose ou à une autre infection co-existante. La question se pose donc de l'initiation d'un traitement pour les patients présentant des cultures positives mais dont l'imputabilité de la MNT dans sa symptomatologie n'est pas évidente. En effet, si le diagnostic est incertain, débuter le traitement expose alors à des effets secondaires qui auraient pu être évités.

Or, d'autres études sus-citées ont montré l'impact d'une infection à MNT évolutive sur la fonction respiratoire et le pronostic des patients comme le déclin accéléré du VEMS

associé à cette infection (49), et l'impact positif de son traitement sur la fonction respiratoire et l'état nutritionnel (70).

De plus, les infections à MABSC étant des infections à biofilm (81), ne pas traiter une colonisation pourrait permettre à la mycobactérie de passer d'une simple colonisation du mucus à un véritable biofilm plus difficile à traiter.

Il semblerait donc nécessaire de ne pas traiter abusivement les colonisations à MNT, mais de surveiller particulièrement ces patients pour ne pas traiter trop tard une infection évolutive. Une intervention plus précoce pourrait cependant être discutée chez les patients à la fonction respiratoire et au statut nutritionnel déjà altérés devant une évolution vers une infection plus probable avec une moindre chance de négativation spontanée.

Si les maladies pulmonaires chroniques comme la mucoviscidose sont déjà des facteurs de risque de développer une infection pulmonaire à MNT (85), certains facteurs de risques parmi cette population ont également été décrits.

Une méta-analyse publiée en 2020 identifiait comme facteurs de risque de culture positive à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose : l'âge élevé, la colonisation à *S. aureus*, à *S. maltophilia* et à *A. fumigatus*, et l'usage de corticostéroïdes oraux (86). Dans notre étude, 3 patients étaient infectés à *S. aureus*, 2 à *S. maltophilia* et 4 à *A. fumigatus*. Aucun patient n'avait reçu récemment de corticoïdes oraux mais sept patients avaient reçu un traitement par corticostéroïdes inhalés pour une durée minimum de 6 mois. Dans cette méta-analyse, l'usage des corticostéroïdes inhalés n'était pas retenu comme un facteur de risque. Une étude réalisée chez une cohorte de patients atteints de différentes maladies pulmonaires chroniques suggère que la prise de corticostéroïdes inhalés peut augmenter le risque de développer une infection pulmonaire à MNT chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (85).

Six patients de notre cohorte avaient reçu un traitement par azithromycine au long cours pendant une durée minimum de 6 mois. Les macrolides sont de plus en plus utilisés chez les patients atteints de mucoviscidose pour leurs propriétés immunomodulatrices, l'effet sur la fonction respiratoire et la fréquence des exacerbations (79). L'imputabilité de l'utilisation au long terme des macrolides dans le développement d'infection à MNT est discutée (87,88). Dans notre étude, les patients infectés à MABSC présentant une résistance inductible à la clarithromycine n'avaient

pas tous reçu de traitements par macrolides au long cours. L'émergence de résistance au cours d'un traitement par macrolide a été décrite dans des cas d'infections à d'autres MNT (89,90). Devant la forte prévalence des infections à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose sur le sol réunionnais, le rapport bénéfice risque devrait toujours être considéré lors de la prescription de ces thérapeutiques.

Pour lutter contre ces infections, intervenir avant que le patient puisse rencontrer la MNT pourrait être efficace.

La prévalence des infections pulmonaires MNT dans le monde est en augmentation (91). Cette augmentation est également constatée chez les patients atteints de mucoviscidose notamment en France et plus particulièrement sur le territoire réunionnais (43,47). Cette augmentation peut s'expliquer par une amélioration des techniques d'identification des mycobactéries ou encore par la mise en place de dépistage systématique des infections à MNT, mais aussi par le vieillissement de la population atteinte de mucoviscidose grâce aux avancées médicales.

Concernant la plus haute prévalence sur l'Île de la Réunion, des données similaires ont été retrouvées sur d'autres îles présentant un climat tropical. En effet, différentes études épidémiologiques ont montré une prévalence plus haute des infections à MNT sur des territoires tropicaux tels que l'Île d'Hawaï ou les îles des Canaries (41,92). Une des explications pourraient être l'humidité du climat (93,94).

Une particularité ressort de notre cohorte : ce sont les patients vivant dans le sud de l'île et suivis dans le CRCM mixte du CHU sud qui ont nécessité un traitement pour des infections à MNT. Les différences de climat entre le nord et le sud de l'île pourraient être une hypothèse expliquant cette disparité.

Il a été démontré que les contaminations peuvent survenir suite à des expositions par les réseaux de distribution d'eau, de manière nosocomiale dans les structures de soins, certaines études vont dans le sens d'une transmission indirecte entre les patients (26,27,32,95). Dans notre cohorte, 4 des patients suivis au CRCM pédiatrique Sud ont présenté des prélèvements à *M. abscessus subsp abscessus sequevar T28* sur des périodes se chevauchant. L'hypothèse d'une contamination directe ou indirecte entre les patients sur le CRCM, ou d'une source de contamination extérieure commune peut être soulevée.

Devant cette forte prévalence, la question d'un dépistage plus fréquent se pose. Les recommandations actuelles sont un dépistage une fois par an par ECBC, et plus

fréquemment en cas de dégradation respiratoire inexpliquée ou de symptômes cliniques compatibles (54). Un dépistage plus fréquent permettrait de diagnostiquer plus précocement les infections à MNT chez les patients atteints de mucoviscidose. Mais de simples colonisations transitoires seraient également détectées ce qui pourrait être source d'inquiétude pour les patients. Ces détections de simples colonisations pourraient également entraîner la mise en place de traitement non nécessaire par les cliniciens du fait de la difficulté de diagnostic déjà évoquée précédemment. Un des patients de la cohorte a présenté une colonisation persistante à *M. intracellulare subsp. chimaera*. Une analyse de son domicile par un conseiller en environnement a abouti à des prélèvements revenus positifs à cette MNT dans une fontaine à eau de son domicile. Une analyse du domicile des patients présentant des cultures persistantes à MNT pourrait être une des mesures à mettre en place.

F. A propos du produit (ALI) : utilisation, observance, effets secondaires et durée de traitement

Les patients ont en majorité trouvé ce traitement facile d'utilisation et l'observance était déclarée satisfaisante par les 6 patients ayant répondu au questionnaire. Une bonne tolérance et une facilité d'utilisation est importante pour la bonne observance du traitement en particulier lorsqu'il est aussi prolongé et chez les patients atteints de mucoviscidose recevant déjà de nombreux traitements chronophages.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients ayant répondu aux questionnaires étaient similaires à ceux observés dans les études réalisées à plus grande échelle (62,63). Les effets secondaires les plus fréquemment observés dans l'étude portant sur 224 patients recevant le traitement étaient la dysphonie (45,7% de ces patients), la toux (37,2% de ces patients), la dyspnée (21,5% de ces patients), les hémoptysies (17,5% de ces patients) et la fatigue (16,1% de ces patients) (63). Des problèmes d'ototoxicité à type de perte d'audition étaient retrouvés chez 4,5% des patients recevant le traitement par ALI. Deux patientes de notre cohorte ont présenté des baisses de leur audition. Cette baisse était réversible chez ces deux patientes. Ces baisses avaient été constatées pour chacune après une cure systémique d'amikacine. Il est difficile de conclure de la responsabilité de l'ALI sur cette ototoxicité,

mais il semble important de souligner la nécessité d'un suivi auditif rapproché chez les patients sous traitement.

Pour l'amikacine libre inhalée utilisée dans la même indication, l'effet secondaire le plus fréquemment retrouvé était un inconfort dans la cavité buccale chez 46,2% des patients et un enrrouement chez 19,2% de patients (69). L'amikacine libre inhalée utilisée est la forme conçue pour être administrée par voie injectable. Elle n'est pas adaptée à la nébulisation, cela peut expliquer cette symptomatologie. Dans notre cohorte, la plainte principale des patients était la dysphonie, elle n'était retrouvée que chez 3,8% des patients de l'étude portant sur l'amikacine libre (69). Ce symptôme pourrait s'expliquer par le caractère huileux de la préparation se déposant sur les cordes vocales. Ces effets secondaires n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement chez les patients de notre cohorte.

La durée moyenne de traitement dans notre étude était de 20 mois. Une méta-analyse portant sur le traitement des infections pulmonaires à MABSC retrouvait que la majorité des patients recevait un traitement d'une durée totale supérieure à 12 mois (96). Il n'existe cependant pas d'études fiables étudiant la durée de traitement optimale de ses infections. Dans notre étude, nous avons pu observer que les patients chez qui le traitement a été efficace ont négativé leurs cultures dès le premier mois de traitement. Le suivi des recommandations de poursuivre le traitement pendant une durée de 12 mois après la négativation des cultures a permis que cette négativation soit maintenue de manière prolongée chez 3 sur 4 des patients. Les recommandations actuelles ne sont cependant pas claires concernant la durée de traitement chez les patients n'ayant pas négativé leurs cultures. Elles préconisent en effet que les patients n'ayant pas négativé leurs cultures malgré un traitement optimal puissent bénéficier d'un traitement antibiotique prolongé (54). On observe en effet dans notre cohorte une évolution moyenne positive du VEMS et du z-score de l'IMC chez les patients ayant négativé leurs cultures. Notre effectif est cependant trop faible et l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de porter de conclusion. Un traitement prolongé expose d'ailleurs à plus d'effets secondaires et à l'acquisition de résistances antibiotiques (97). Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir des recommandations sur la conduite à tenir chez ces patients.

V. Conclusion

Le traitement des infections pulmonaires à MNT est un défi pour les cliniciens prenant en charge les patients atteints de mucoviscidose.

Notre étude a rapporté les cas de huit patients atteints de mucoviscidose, présentant une infection pulmonaire à MNT, et ayant bénéficié d'un traitement établi selon les recommandations actuelles en association à de l'ALI. Les résultats de l'étude de cette cohorte sur la négativation des cultures et l'amélioration de la fonction respiratoire, du statut nutritionnel et du tableau radiologique sont encourageants. Le traitement était bien toléré et les effets secondaires rapportés étaient réversibles et n'ont pas conduit à l'interruption du traitement.

La prévalence de ces infections est en augmentation, mais peu d'études existent actuellement sur leur traitement. Malgré son faible effectif, cette cohorte est la plus grande cohorte décrite dans la littérature de patients enfants et adultes traités par amikacine liposomale inhalée dans cette indication. L'AMM ne concernant actuellement que les patients adultes non atteints de mucoviscidose, l'étude de ce type de cohorte est nécessaire pour pérenniser son utilisation chez les patients enfants et adultes atteints de mucoviscidose.

Des études supplémentaires randomisées à plus grande échelle seront également nécessaires pour établir de manière plus précise l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Bibliographie

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1059-65.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
4. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. oct 2013;45(10):1160-7.
5. Kunzelmann K. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its function in epithelial transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;137:1-70.
6. Blic J de, Bourgeois ML, Hubert D. Mucoviscidose. *Encycl Méd Chir Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris Pneumol*. 2001;14.
7. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. janv 2015;16(1):45-56.
8. Vaincre la mucoviscidose. *Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2019*. Paris; 2021 juin.
9. Population de 1999 à 2021 | Insee [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD_004_tab1_departements
10. CLIMAT LA REUNION - Descriptions, records de pluie, record de vent, ... [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <http://www.meteofrance.re/climat/description-du-climat>
11. La Réunion - Histoire [Internet]. Service d'Information du Gouvernement. 2016 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.outre-mer.gouv.fr/la-reunion-histoire>
12. Flodrops H, Renouil M, Lesure F, Maréchal D, Piyaraly S, Arvin-Bérod C, et al. Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l'île de la Réunion. *Arch Pédiatrie*. nov 2003;10(11):955-9.
13. Genus : Mycobacterium [Internet]. LPSN. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://lpsn.dsmz.de/genus/mycobacterium>
14. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to

antibiotics. FEMS Microbiol Lett. 15 oct 1994;123(1-2):11-8.

15. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. J Lab Clin Med. août 1954;44(2):202-9.

16. Runyon EH. Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease. Med Clin North Am. janv 1959;43(1):273-90.

17. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. Infect Genet Evol. août 2019;72:159-68.

18. Tettelin H, Davidson RM, Agrawal S, Aitken ML, Shallom S, Hasan NA, et al. High-level Relatedness among *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* Strains from Widely Separated Outbreaks. Emerg Infect Dis. mars 2014;20(3):364-71.

19. Lee M-R, Sheng W-H, Hung C-C, Yu C-J, Lee L-N, Hsueh P-R. Mycobacterium abscessus Complex Infections in Humans. Emerg Infect Dis. sept 2015;21(9):1638-46.

20. Jones RS, Shier KL, Master RN, Bao JR, Clark RB. Current significance of the Mycobacterium chelonae-abscessus group. Diagn Microbiol Infect Dis. juill 2019;94(3):248-54.

21. Zheng H, Liu D, Lu J, Song Y, Wang S, Zhao Y, et al. Genetic Correlation of Antibiotic Susceptibility and Resistance Genotyping for the Mycobacterium abscessus Group. Antimicrob Agents Chemother. 21 déc 2018;63(1):e01523-18.

22. Brown-Elliott BA, Vasireddy S, Vasireddy R, Iakhiaeva E, Howard ST, Nash K, et al. Utility of Sequencing the *erm* (41) Gene in Isolates of Mycobacterium abscessus subsp. abscessus with Low and Intermediate Clarithromycin MICs. Forbes BA, éditeur. J Clin Microbiol. avr 2015;53(4):1211-5.

23. Akram SM, Rathish B, Saleh D. Mycobacterium Chelonae [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430806/>

24. Rindi L, Garzelli C. Genetic diversity and phylogeny of Mycobacterium avium. Infect Genet Evol. janv 2014;21:375-83.

25. Falkinham JO. Environmental Sources of Nontuberculous Mycobacteria. Clin Chest Med. mars 2015;36(1):35-41.

26. Desbordes-Lize J, Fouye G, Lelieur GM. [Mycobacterium xenopi studied during an important hospital endemic]. Poumon Coeur. 1970;26(10):1141-82.

27. Falkinham JO. Nontuberculous Mycobacteria from Household Plumbing of Patients with Nontuberculous Mycobacteria Disease. Emerg Infect Dis. mars 2011;17(3):419-24.

28. Bange FC, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juin 2001;32(11):1648-50.

29. 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.* déc 2003;9(12):1587-91.

30. 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.* mai 2013;381(9877):1551-60.

31. 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.* 11 nov 2016;354(6313):751-7.

32. Malcolm KC, Caceres SM, Honda JR, Davidson RM, Epperson LE, Strong M, et al. Mycobacterium abscessus Displays Fitness for Fomite Transmission. *Appl Environ Microbiol.* 1 oct 2017;83(19):e00562-17.

33. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 14 août 2020;71(4):e1-36.

34. Cowman S, Loebinger M. Diagnosis of Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2018;39(03):343-50.

35. 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.* 15 févr 2007;175(4):367-416.

36. Moore EH. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology.* juin 1993;187(3):777-82.

37. Ellis SM, Hansell DM. Imaging of Non-tuberculous (Atypical) Mycobacterial Pulmonary Infection. *Clin Radiol.* août 2002;57(8):661-9.

38. Jeong YJ, Lee KS, Koh W-J, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in Immunocompetent Patients: Comparison of Thin-Section CT and Histopathologic Findings. *Radiology.* juin 2004;231(3):880-6.

39. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* avr 1980;96(4):689-91.

40. 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.* janv 2015;14(1):53-62.

41. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous

Mycobacterial Sputum Positivity in Patients with Cystic Fibrosis in the United States, 2010–2014. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2018;15(7):817-26.

42. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janv 2015;14(1):46-52.

43. 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.* 1 déc 2009;47(12):4124-8.

44. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto RA. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros.* sept 2016;15(5):619-23.

45. 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.* 15 mars 2003;167(6):828-34.

46. 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.* janv 2013;12(1):74-80.

47. Ho D, Payet A, Tasset C, Rittie J-L, Allou N. Mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose à La Réunion. *Rev Mal Respir.* janv 2018;35:A46.

48. Coolen-Allou N, Touron T, Belmonte O, Gazaille V, Andre M, Allyn J, et al. Clinical, Radiological, and Microbiological Characteristics of *Mycobacterium simiae* Infection in 97 Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7).

49. 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.* mai 2016;15(3):380-5.

50. Azar M, Zimbric M, Shedden K, Caverly LJ. Distribution and outcomes of infection of *Mycobacterium avium* complex species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mars 2020;19(2):232-5.

51. 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.* janv 2016;13(1):40-8.

52. Kavaliunaite E, Harris KA, Aurora P, Dixon G, Shingadia D, Muthialu N, et al. Outcome according to subspecies following lung transplantation in cystic fibrosis pediatric patients infected with *Mycobacterium abscessus*. *Transpl Infect Dis* [Internet]. juin 2020 [cité

27 août 2021];22(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13274>

53. McEvoy S, Lavelle L, Kilcoyne A, McCarthy C, deJong PA, Loeve M, et al. High-resolution CT of nontuberculous mycobacterium infection in adult CF patients: diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* déc 2012;22(12):2736-42.
54. 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: executive summary. *Thorax.* janv 2016;71(1):88-90.
55. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie.* 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
56. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem.* 19 déc 2017;22(12):2267.
57. A L, C F, A T, R B. Les liposomes : description, fabrication et applications. *Biotechnol Agron Société Environ* [Internet]. 2004 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <http://www.pressesagro.be/base/text/v8n3/163.pdf>
58. Chronic pulmonary disease with Mycobacterium abscessus complex is a biofilm infection [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/lens/erj/46/6/1823>
59. Bermudez LE, Vau-Young AO, Lin J-P, Cogger J, Young LS. Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection of Beige Mice with Liposome-Encapsulated Aminoglycosides. *J Infect Dis.* 1 juin 1990;161(6):1262-8.
60. 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. Greub G, éditeur. *PLoS ONE.* 29 sept 2014;9(9):e108703.
61. Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages. *Front Microbiol.* 16 mai 2018;9:915.
62. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, Micioni L, Liu K, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2017;195(6):814-23.
63. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized

Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2018;198(12):1559-69.

64. Drug Approval Package: Arikayce [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207356Orig1s000TOC.cfm

65. Haute Autorité de Santé HAS. ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263678/fr/arikayce-liposomal-amikacine

66. 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.* mars 2018;5(3):ofy034.

67. Winthrop KL, Flume PA, Thomson R, Mange KC, Yuen DW, Ciesielska M, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A 12-Month Open-Label Extension Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2021;18(7):1147-57.

68. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, Bhattacharyya D, Fleshner M, Brewer CC, et al. Inhaled Amikacin for Treatment of Refractory Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Ann Am Thorac Soc.* janv 2014;11(1):30-5.

69. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, et al. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect Dis.* 9 août 2017;17(1):558.

70. Chacko A, Wen SCH, Hartel G, Kapur N, Wainwright CE, Clark JE. Improved Clinical Outcome After Treatment of Mycobacterium abscessus Complex Pulmonary Disease in Children With Cystic Fibrosis: *Pediatr Infect Dis J.* juill 2019;38(7):660-6.

71. 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.* févr 2013;45(1):342-5.

72. 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.* juin 2006;61(6):507-13.

73. 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.* janv 2016;71 Suppl 1:i1-22.

74. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the

- International Society for Heart and Lung Transplantation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1053249821024074?token=434F746FD2172A144F0BA5CD4E0E5BFA765486468387E70D0071680A19282678219142E79A8287F30585F62356ECC4D9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220111155705>
75. 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*. 1 nov 2009;180(9):896-902.
 76. Choi H, Kim S-Y, Kim DH, Huh HJ, Ki C-S, Lee NY, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Acquired Macrolide-Resistant Mycobacterium abscessus Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2017;61(10):e01146-17.
 77. Gur M, Bar-Yoseph R, Toukan Y, Hanna M, Masarweh K, Bentur L. Twelve years of progressive *Mycobacterium abscessus* lung disease in CF—Response to Trikafta. *Pediatr Pulmonol*. déc 2021;56(12):4048-50.
 78. 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*. janv 2014;11(1):36-44.
 79. Denis A, Touzet S, Diabaté L, Durieu I, Lemonnier L, Poupon-Bourdy S, et al. Quantifying Long-Term Changes in Lung Function and Exacerbations after Initiation of Azithromycin in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. févr 2020;17(2):195-201.
 80. Park TY, Chong S, Jung J-W, Park IW, Choi BW, Lim C, et al. Natural course of the nodular bronchiectatic form of Mycobacterium Avium complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment. *PloS One*. 2017;12(10):e0185774.
 81. Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. *J Antimicrob Chemother*. 4 févr 2008;61(4):859-68.
 82. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*. sept 2013;68(9):818-25.
 83. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 23 août 2019;
 84. Hwang JA, Kim S, Jo K-W, Shim TS. Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J*. mars 2017;49(3):1600537.

85. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. mars 2013;68(3):256-62.
86. Reynaud Q, Bricca R, Cavalli Z, Nove-Josserand R, Durupt S, Reix P, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial isolation in patients with cystic fibrosis: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. oct 2020;55(10):2653-61.
87. 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*. sept 2011;121(9):3554-63.
88. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2015;14(5):594-9.
89. Doucet-Populaire F, Buriánková K, Weiser J, Pernodet J-L. Natural and acquired macrolide resistance in mycobacteria. *Curr Drug Targets Infect Disord*. déc 2002;2(4):355-70.
90. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, Goudarzi H, Pormohammad A, Imani Fooladi AA, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol*. 25 avr 2017;8:681.
91. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. mars 2015;36(1):13-34.
92. 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 Off J Jpn Soc Chemother*. août 2016;22(8):526-31.
93. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Falkinham JO, Holland SM, Prevots DR. Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2012;186(6):553-8.
94. Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG, Knowles MR, Olivier KN. Environmental Risks for Nontuberculous Mycobacteria. Individual Exposures and Climatic Factors in the Cystic Fibrosis Population. *Ann Am Thorac Soc*. sept 2014;11(7):1032-8.
95. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*. sept 2002;23(3):529-51.
96. Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al. Systematic Review and Meta-analyses of the Effect of Chemotherapy on Pulmonary Mycobacterium abscessus Outcomes and Disease Recurrence. *Antimicrob Agents Chemother*. 24 oct 2017;61(11):e01206-17.

97. 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. 1 mars 2011;52(5):565-71.

Annexe 1 : Questionnaire

RECUEIL EVENEMENTS INDESIRABLES ET QUESTIONNAIRE - ALI

Fiche de recueil à remplir par le praticien en charge du patient, après interrogatoire, lors d'une consultation réalisée après la fin du traitement.

Médecin : _____ Date de réalisation du questionnaire : _____

Patient : Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____

- **Symptômes :**

ORL	Oui / Non
Dysphonie/aphonie	
Irritation des voies aériennes supérieures (douleur, inconfort, irritation, érythème pharyngé, inflammation des cordes vocales laryngites)	
Otoxicité (surdité, uni ou bilatérale, vertige, hypoacousie, acouphène)	
Pneumologique	
Toux	
Bronchospasme (asthme, hyperréactivité bronchique, bronchospasme, dyspnée, dyspnée d'effort, wheezing)	
Exacerbation de la maladie pulmonaire	
Hémoptysie	
Douleur thoracique	
Pneumonie (pneumonie, empyème, pleurésie, bronchite)	
Pneumopathie d'hypersensibilité	
Néphrologique : altération de la fonction rénale	
Digestif	
Nausée	
Vomissement	
Diarrhée	
Musculosquelettique : douleurs (dorsale, arthralgie, myalgie, crampe musculaire)	
Neurologique : céphalée	
Cutanée : Rash	
Généraux	
Fièvre	
Fatigue	
Autres	

- **Questionnaire :**

- a. Comment évaluez-vous votre fatigue depuis le début du traitement ?
1. Aggravation importante
 2. Aggravation modérée
 3. Pas de différence
 4. Amélioration modérée
 5. Amélioration importante
 6. Ne sait pas
- b. Comment évaluez-vous votre essoufflement depuis le début du traitement ?
1. Aggravation importante
 2. Aggravation modérée
 3. Pas de différence
 4. Amélioration modérée
 5. Amélioration importante
 6. Ne sait pas
- c. Comment évaluez-vous votre état général depuis le début du traitement ?
1. Aggravation importante
 2. Aggravation modérée
 3. Pas de différence
 4. Amélioration modérée
 5. Amélioration importante
 6. Ne sait pas
- d. Le traitement par Amikacine liposomale inhalée en suspension était-il facile d'utilisation ?
1. Oui
 2. Non
 3. Ne sait pas
- e. Avez-vous pris régulièrement le traitement par Amikacine liposomale inhalée en suspension ?
1. Prise tous les jours
 2. Oubli un jour sur deux
 3. Oubli un jour par semaine
 4. Oubli un jour par mois
 5. Traitement jamais pris ou arrêté
- f. Avez-vous déjà eu le traitement par l'ancienne forme d'amikacine, si oui comment avez-vous toléré le nouveau traitement ? (Ne répondre que si réponse positive à la première question)
1. Très mauvaise tolérance
 2. Mauvaise tolérance
 3. Pas de différence
 4. Meilleure tolérance
 5. Bien meilleure tolérance
 6. Ne sait pas
- g. Avez-vous des remarques supplémentaires concernant ce traitement ?

Annexe 2 : Résumés des schémas antibiotiques suivis par chaque patient

Patients	Phase d'initiation				
	Imipénem	Cefoxitine	Clofazimine	Azithromycine	Amikacine IV
#1					
#2					
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					
#8					

Patients	Phase d'entretien						
	Azithromycine	Clofazimine	Ethambutol	Rifampicine	Linézolide	Amikacine inhalée	ALI
#1							
#2							
#3							
#4							
#5							
#6							
#7							
#8							

Patients	Durée phase 1 (semaine)	Durée phase 2 (mois)	Durée ALI (mois)	Durée totale du traitement	Cures IV anti MNT supplémentaires
#1	4	12	11	13	0
#2	4	27	25	28	0
#3	4	17	16	17	2
#4	4	16	14	17	0
#5	6	25	25	26	2
#6	4	23	23	24	0
#7	6	12	12	13	0
#8	8	20	12	22	0

	Débuté ou arrêté au cours de la phase
	Poursuivi pendant toute la durée de la phase

Utilisation de l'amikacine liposomale en inhalation pour le traitement des infections pulmonaires à Mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de mucoviscidose sur l'île de La Réunion.

Introduction : Les infections pulmonaires à Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) chez les patients mucoviscidosiques sur l'île de la Réunion sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Leur traitement nécessite plusieurs antibiotiques sur une durée prolongée. L'amikacine liposomale en inhalation (ALI) est un nouveau médicament développé pour permettre une délivrance ciblée en diminuant l'exposition systémique.

Méthode : Étude rétrospective d'une cohorte de patients réunionnais atteints de mucoviscidose, présentant une infection pulmonaire à MNT et ayant bénéficié d'ALI pendant un minimum de 12 mois en association aux autres antibiotiques. Les objectifs sont d'étudier l'efficacité sur la négativation des cultures d'expectoration et sur la clinique, ainsi que de la tolérance.

Résultats : Huit patients ont été inclus, tous infectés à *M. abscessus complex* (MABSC), dont un avec co-infecté à *M. avium complex*. Quatre patients ont négativé leurs cultures à MABSC, dont trois 12 mois après traitement. Un patient a bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire et a négativé ses cultures après. Nous avons noté une augmentation moyenne du VEMS de 3,25% à 12 mois et du z-score de l'IMC de 0,38. Les effets secondaires les plus rapportés étaient la dysphonie et la toux. Deux patients ont présenté une baisse réversible de leur audition.

Conclusion : La négativation des cultures a été observée chez la moitié de notre cohorte avec une amélioration de la fonction respiratoire et du statut nutritionnel, et peu d'effets secondaires. Des études supplémentaires randomisées sont nécessaires pour étudier l'efficacité et la tolérance de ce traitement dans cette population.

Mots-Clés : Mucoviscidose, Mycobactérie non tuberculeuse, Mycobactérie atypique, Mycobacterium Abscessus complex, Mycobacterium avium complex, Amikacine liposomale inhalée, Île de la Réunion

Use of inhaled liposomal amikacin in non-tuberculous mycobacterial lung disease in cystic fibrosis patients on Reunion island

Background: Non tuberculous mycobacterial (NTM) lung diseases in cystic fibrosis patients on Reunion Island are responsible of an important morbi-mortality. Their treatment is difficult and requires antibiotic regimens on an extended period of time. Inhaled liposomal amikacin is a new drug developed to allow a targeted delivery while decreasing systemic exposure.

Method: Retrospective study of a cohort of cystic fibrosis patients from Reunion island with NTM lung disease treated with ALI for a period of 12 months minimum in combination with other antibiotics. The objectives are to evaluate the efficiency of the treatment on sputum conversion and on the clinic, and of its tolerance.

Results: Eight patients were included. They were all infected with the *M. Abscessus Complex* (MABSC), one had a *M. avium complex* co-infection. Four patients showed sputum conversion for MABSC in the first month of treatment. This conversion was maintained for the duration of post-treatment follow-up in 3 of these patients. One patient underwent lung transplant during treatment and had no positive MABSC culture after transplant and during the remainder of follow-up. We observed a mean rise of the FEV1 of 3.25% at one year and of the BMI z-score of 0.38. The most commonly reported side effects were dysphonia and cough. Two patients presented reversible hearing loss.

Conclusion: Sputum conversion was observed in half of our cohort with positive outcomes of their lung function and their nutritional status, and with limited side effects. Additional randomized studies are needed to study the efficacy and tolerance of this treatment in this population.

Keywords: Cystic fibrosis, Non tuberculous mycobacterium, Atypical mycobacterium, Mycobacterium Abscessus complex, Mycobacterium avium complex, Inhaled liposomal amikacin, Reunion Island