

## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 octobre 2020

Par Sophie HOSTYN

Né(e) le 7 février 1991 à Bordeaux

**ACHROMO-MUCO : Étude cas-témoin rétrospective évaluant l'impact de la colonisation bronchique chronique à *Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction respiratoire des patients suivis dans les centres de ressources et compétences de la mucoviscidose du Sud-Ouest**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Magali DUPUY-GRASSET

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELLONI, PUPH, CHU de Limoges

M. le Professeur François VINCENT, PUPH, CHU de Limoges

Mme le Docteur Elodie COUVE-DEACON, MCUPH, CHU de Limoges

M. le Docteur Fabien GARNIER, PH, CHU de Limoges

Mme le Docteur Alexandra MASSON-ROUCHAUD, PH, CHU de Limoges





## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 octobre 2020

Par Sophie HOSTYN

Né(e) le 7 février 1991 à Bordeaux

**ACHROMO-MUCO : Étude cas-témoin rétrospective évaluant l'impact de la colonisation bronchique chronique à *Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction respiratoire des patients suivis dans les centres de ressources et compétences de la mucoviscidose du Sud-Ouest**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Magali DUPUY-GRASSET

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELLONI, PUPH, CHU de Limoges

M. le Professeur François VINCENT, PUPH, CHU de Limoges

Mme le Docteur Elodie COUVE-DEACON, MCUPH, CHU de Limoges

M. le Docteur Fabien GARNIER, PH, CHU de Limoges

Mme le Docteur Alexandra MASSON-ROUCHAUD, PH, CHU de Limoges



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 01 octobre 2019

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION



<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE

**MOREAU** Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BALLOUHEY** Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BEN AHMED** Sabrina

CHIRURGIE VASCULAIRE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**COUVE-DEACON** Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**DUCHESNE** Mathilde

ANATOMIE PATHOLOGIE

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES** Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LERAT** Justine

O.R.L.

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**DUMOITIER** Nathalie

(Responsable du département de Médecine  
Générale)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2019 au 31 août 2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2018 au 31 août 2021)

## **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2020
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2020
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2019 au 31.08.2020

# Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2019

## **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIAHI</b> Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

## **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE

<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE

<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LEHMANN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>ORLIAC</b> Hélène	RADIOTHERAPIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>SURGE</b> Jules	NEUROLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**MATHIEU** Pierre-Alain                      CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

**Pierre Dac**



## Remerciements

---

### **Au président du jury**

M. le Professeur Boris Melloni

Cher Maître, vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci de votre bienveillance et de vos conseils tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **A ma directrice de thèse**

Mme le docteur Dupuy-Grasset

Magali, merci pour ton aide si précieuse dans la rédaction de ce travail ainsi que pour ta bonne humeur quotidienne. Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

### **Au jury**

M. le Professeur François Vincent

Cher Maître, vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci de l'intérêt que vous y portez et de votre soutien. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Mme le docteur Elodie Couve-Deacon

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le docteur Fabien Garnier

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci de votre aide dans son élaboration et pour votre relecture attentive. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

Mme le docteur Alexandra MASSON-ROUCHAUD

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci de votre aide et de votre réactivité à chaque étape son élaboration. Veuillez trouver ici l'expression de la reconnaissance la plus sincère.

À Mme le docteur Jane LANGUEPIN

Merci de votre aide dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A mes séniors qui m'ont tant appris pendant ces quatre années et aux équipes paramédicales qui m'ont également beaucoup transmis.**

**A mes co-internes et amis**

A Claire ma bordelaise préférée, ma référence de choc gastro-entérologie que je n'ai pas assez vue durant notre séjour Limougeaud. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie parisienne.

A mes camarades de pneumo : Nellie et Matthieu, Phil et Camille, Thomas, Benoît mon binôme, Valentin, Camille, Léonore, Alice, Zaineb et Chainaz.

A Camille, Théa, Léo, Chanty, Gilou, Chacha, Pauline et Sandra

A Laury, Noélie, Romain, Flo, Cédric, Pauline, Sidonie mes supers réa COVID.

A Marjorie, Jérôme et leurs deux magnifiques loulous, merci pour tous nos bons moments.

A Emma, pour tous nos voyages passés et à venir et tous nos brunchs bordelais.

A Leo, Marie, Thomas, Côme et Clem. A notre prochain Weekend Bruxellois.

**A ma famille :**

A mes parents, que j'aime et admire, vous êtes mes modèles merci pour ce soutien sans failles depuis tant d'années.

A ma sœur chérie, mon poux parasite préféré. Merci de m'avoir hébergé à chacune de mes virées parisiennes et d'avoir corrigé tous mes travaux depuis le début de mes études médecine. Je te souhaite tout le bonheur du monde dans ta nouvelle vie avec Valère.

A mes grands-parents, je mesure ma chance de vous avoir tous les quatre avec moi pour ce jour important. Merci pour tous vos encouragements depuis la première année, j'espère vous rendre fiers.

Au reste de ma grande famille chérie.

Spéciale dédicace à mon Jeannot, prochain Dr Peyrat, qui s'embarque pour de nouvelles aventures à Strasbourg ! j'attends avec impatience l'invitation pour ta future thèse qu'on boucle enfin la boucle !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Listes des Abréviations

---

**Af** : *Aspergillus fumigatus*

**Ax**: *Achromobacter xylosoxidans*

**BCC**: *Burkholderia cepacia complex*

**CFTR**: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

**CRCM** : Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

**DEM 25-75** : Débit expiratoire moyen 25-75

**ETP** : Éducation thérapeutique du patient

**Hi** : *Haemophilus influenzae*

**MNT** : Mycobactéries non tuberculeuses

**ORL** : Oto-rhino-laryngologique

**Pa** : *Pseudomonas aeruginosa*

**RGO** : Reflux gastro-œsophagien

**SAMS** : *Staphylococcus aureus sensibles à la méticilline*

**SARM** : *Staphylococcus aureus résistants à la méticilline*

**Sm** : *Stenotrophomonas maltophilia*

**TIR** : Trypsine immunoréactive

**VEMS** : Volume Expiré Maximal à la première Seconde

## Table des matières

---

Introduction .....	23
I. Synthèse bibliographique .....	24
I.1. Généralités sur la mucoviscidose .....	24
I.1.1. Introduction .....	24
I.1.2. Physiopathologie .....	24
I.1.3. Épidémiologie .....	28
I.1.4. Diagnostic .....	30
I.1.5. Manifestations cliniques .....	32
I.1.5.1. Atteinte respiratoire .....	33
I.1.5.1.1. Signes cliniques .....	33
I.1.5.1.2. Signes radiologiques .....	34
I.1.5.1.3. Épreuves fonctionnelles respiratoires .....	35
I.1.5.1.3.1. Évaluation des volumes et débits respiratoires .....	35
I.1.5.1.3.2. Évaluation des échanges gazeux .....	35
I.1.5.1.3.3. Épreuve d'effort .....	36
I.1.5.1.3.4. Indice de clairance ciliaire pulmonaire .....	37
I.1.5.1.4. Microbiologie .....	37
I.1.5.1.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	39
I.1.5.1.4.2. <i>Haemophilus influenzae</i> .....	39
I.1.5.1.4.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	40
I.1.5.1.4.4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	40
I.1.5.1.4.5. <i>Burkholderia cepacia complex</i> .....	41
I.1.5.1.4.6. <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	42
I.1.5.1.4.7. Virus respiratoires .....	42
I.1.5.1.4.8. Éléments fongiques .....	43
I.1.5.1.4.9. Mycobactéries non tuberculeuses .....	44
I.1.5.2. Atteinte digestive .....	45
I.1.5.2.1. Atteinte pancréatique .....	45
I.1.5.2.2. Atteinte intestinale .....	46
I.1.5.2.2.1. L'iléus méconial .....	46
I.1.5.2.2.2. Le syndrome d'obstruction intestinale distale .....	46
I.1.5.2.2.3. Pathologie appendiculaire .....	47
I.1.5.2.3. Atteintes hépatobiliaires .....	47
I.1.5.2.4. Reflux gastro-œsophagien .....	47
I.1.5.2.5. Atteinte nutritionnelle .....	48
I.1.5.3. Atteinte oto-rhino-laryngologique .....	48
I.1.5.4. Atteinte rhumatologique .....	48
I.1.5.5. Atteinte génitale .....	49
I.1.5.6. Autres atteintes .....	49
I.1.6. Traitements de la Mucoviscidose .....	50
I.1.6.1. Organisation du système de soins .....	50
I.1.6.2. Éducation thérapeutique .....	50
I.1.6.3. Prise en charge respiratoire .....	51
I.1.6.3.1. Kinésithérapie .....	51
I.1.6.3.2. Antibiothérapie .....	52

I.1.6.3.2.1. Antibiothérapie des infections par <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> .....	52
I.1.6.3.2.2. Antibiothérapie des infections à <i>Staphylococcus aureus</i> .....	53
I.1.6.3.2.3. Antibiothérapie des infections à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	54
I.1.6.3.2.4. Antibiothérapie des infections à <i>Burkholderia cepacia complexe</i> .....	54
I.1.6.3.3. Autres traitements respiratoires .....	54
I.1.6.3.3.1. Aérosolthérapie à visée bronchique .....	54
I.1.6.3.3.2. Azithromycine.....	55
I.1.6.3.3.3. Oxygénothérapie et ventilation non invasive.....	56
I.1.6.3.3.4. Transplantation pulmonaire.....	56
I.1.6.4. Prise en charge digestive .....	57
I.1.6.4.1. Traitement de l'atteinte pancréatique .....	57
I.1.6.4.2. Traitement de l'atteinte hépatique .....	57
I.1.6.4.3. Prise en charge nutritionnelle .....	57
I.1.6.5. Prise en charge de l'atteinte rhumatologique .....	58
I.1.6.6. Prise en charge vaccinale .....	58
I.1.6.7. Réhabilitation respiratoire.....	58
I.1.6.8. Les nouvelles thérapeutiques.....	59
I.2. Généralités sur <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	62
I.2.1. Introduction .....	62
I.2.2. Épidémiologie d' <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	63
I.2.3. Prévalence et émergence .....	63
I.2.4. Caractéristiques bactériologiques.....	64
I.2.5. Identification et génotypage d' <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	64
I.2.5.1. Techniques d'identification biochimique conventionnelles .....	64
I.2.5.2. Techniques d'identification protéomique (Spectrométrie de masse).....	65
I.2.5.3. Techniques d'identification par biologie moléculaire .....	65
I.2.5.3.1. Séquençage du gène codant pour l'ARN 16S .....	65
I.2.5.3.2. Techniques de multiloculaire sequence typing (MLST) ou multiloculaire sequence analysis (MLSA) .....	66
I.2.5.3.3. Autres techniques d'identification .....	66
I.2.5.4. Synthèse sur les méthodes d'identification .....	67
I.2.6. Sensibilité aux antibiotiques.....	67
I.2.6.1. Résistance naturelle .....	67
I.2.6.1.1. Mécanismes de résistance naturelle .....	67
I.2.6.1.2. Résistances acquises.....	71
I.2.6.2. Résistances acquises.....	71
I.2.7. Pouvoir pathogène et virulence .....	71
I.2.7.1. Impact clinique.....	71
I.2.7.1.1. Dans la population générale .....	71
I.2.7.1.2. Dans la mucoviscidose .....	71
I.2.7.1.3. Virulence .....	73
I.2.7.2. Traitement des infections à Ax dans la mucoviscidose .....	73
I.2.8. Origine de la contamination .....	75
I.2.8.1. Transmission croisée.....	75
I.2.8.2. Transmission environnementale .....	75
II. Évaluation des pratiques des CRCM français dans la prise en charge d' <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	77
II.1. Présentation de l'étude .....	77
II.2. Matériel et Méthodes .....	77

II.3. Résultats.....	77
II.3.1. Population étudiée .....	77
II.3.2. Au plan bactériologique .....	80
II.3.3. Au plan clinique.....	80
II.4. Discussion .....	81
III. Étude ACHROMOMUCO : Impact de la colonisation bronchique chronique à <i>Achromobacter xylosoxidans</i> sur la fonction respiratoire des patients suivis dans les CRCM du Sud-Ouest.....	82
III.1. Introduction .....	82
III.2. Matériel et Méthodes .....	82
III.2.1. Population étudiée .....	82
III.2.2. Aspect réglementaire et éthique .....	83
III.2.3. Méthodologie statistique .....	83
III.3. Résultats.....	84
III.3.1. Caractéristiques de la population.....	84
III.3.2. Objectif principal .....	85
III.3.3. Objectifs secondaires.....	86
III.4. Discussion .....	89
III.5. Conclusion .....	91
Conclusion .....	92
Références bibliographiques.....	93
Annexes .....	105
Serment d’Hippocrate .....	111

## Table des illustrations

---

Figure 1: Physiopathologie de la Mucoviscidose. Bell, Scott C et al. The Lancet. Respiratory medicine vol. 8,1 (2020).....	26
Figure 2: Physiopathologie des mutations de CFTR selon Bell et al. 2020. ....	27
Figure 3: Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100000 habitants). Registre Français de la Mucoviscidose 2017 .....	29
Figure 4: Évolution annuelle du nombre de patients. Registre Français de la mucoviscidose 2020. ....	29
Figure 5 : HAS 2015 Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive et de la protéine associée à la pancréatite dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France.....	31
Figure 6 : Algorithme de dépistage de la mucoviscidose d'après la Cystic Fibrosis Foundation. The journal of pediatrics 2017 .....	32
Figure 7 : Bactéries cliniquement importantes. Registre Français de la Mucoviscidose 2017. ....	38
Figure 8 : Répartitions des germes respiratoires. Registre Français de la Mucoviscidose 2017 .....	38
Figure 9 : Répartition des germes respiratoires en 2007 et 2017. Registre français de la mucoviscidose 2017.....	41
Figure 10: Conséquences des infections virales au niveau respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose selon Kiedrowski et al 2018 .....	43
Figure 11: Champignons isolés dans la mucoviscidose par pathogénicité et chronicité selon Tracy et al. 2018 .....	44
Figure 12: Mécanismes d'action des modulateurs du CFTR. Lopes-Pacheco Front Pharm.2020.....	60
Figure 13: Phylogénie de <i>Achromobacter xylosoxidans</i> . Vadamme et al. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2016.....	62
Figure 14: Mécanismes de résistance des bacilles à Gram négatif d'après Amoureux et al. 2013 et Avison et al. 2005.....	68
Figure 15: Mécanismes de résistance de <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> et <i>Burkholderia cepacia</i> complexe d'après Abbott et al. 2015 .....	70
Figure 16 : Schémas thérapeutique possible des infections à Ax selon Abbott et al 2015....	74
Figure 17: Répartition des réponses des CRCM mixtes entre populations adulte et pédiatrique .....	78
Figure 18: Répartition des patients dans les CRCM ayant répondu à l'étude.....	79
Figure 19 : Cartographie des différents CRCM sur le territoire national. Association muco-CFTR 2020.....	79
Figure 20 : Éléments pris en compte dans le traitement de <i>Achromobacter xylosoxidans</i> ....	80



Figure 21: VEMS moyen en pourcentage chez les cas versus chez les témoins avant et après colonisation chronique par Ax .....	86
Figure 22 : Nombre d'exacerbations annuelles chez les cas et témoins avant et après colonisation bronchique chronique à Ax .....	87

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques des cas et témoins à T0 au moment de la colonisation bronchique chronique par Ax .....	85
Tableau 2 : Évolution du nombre de cure intraveineuse et per-os chez les cas et chez les témoins aux différentes périodes de l'étude.....	88
Tableau 3 : IMC moyen chez les adultes avant et après colonisation bronchique chronique à Ax .....	88
Tableau 4 : ZScore de l'IMC chez les enfants avant et après colonisation bronchique chronique à Ax .....	89

## Introduction

---

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques rares dans la population caucasienne (1). Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, où des mutations du gène qui code la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) vont entraîner des anomalies de cette dernière. Elle est responsable du transport des ions chlorure au travers de la membrane apicale des cellules épithéliales et régule d'autres canaux dont le canal sodium épithélial. Il en résulte une diminution des sorties de chlore et de l'hydratation des sécrétions bordant l'épithélium, aboutissant à un mucus visqueux et épaissi pouvant obstruer les voies aériennes, le tube digestif et les canaux glandulaires.

Au niveau respiratoire, la dysfonction du canal CFTR est également responsable d'une activation pro-inflammatoire de l'épithélium bronchique, favorisant le remodelage bronchique et la colonisation microbienne (2). Les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les colonisateurs bronchiques les plus précocement isolés alors que *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) apparaît plus tardivement avec un rôle bien démontré sur le déclin de la fonction respiratoire mais également avec un impact sur l'état nutritionnel (3,4). D'autres pathogènes émergent depuis plusieurs années, notamment *Burkholderia cepacia* complexe, *Stenotrophomonas maltophilia* mais également des bacilles à Gram négatifs non fermentaires appartenant au genre *Achromobacter* et dont l'espèce principale est *Achromobacter xylosoxidans* (*Ax*). Cette bactérie peut être retrouvée dans divers environnements et notamment hospitalier (5).

En France, la prévalence d'*Ax* dans les examens cyto bactériologique des crachats (ECBC) des patients atteints de mucoviscidose a augmenté de 4,7 à 6,6% en 2017. Il s'agit d'un bacille à Gram négatif aérobic strict (6) avec de larges résistances aux antibiotiques aussi bien naturelles qu'acquises. Ces caractéristiques sont partagées par *Pa* avec lequel il a souvent été confondu (7). L'impact clinique de la colonisation bronchique à *Ax* reste controversé. Plusieurs études (8,9) montrent un déclin accéléré de la fonction respiratoire et une majoration du nombre d'exacerbations annuelles chez les patients colonisés par *Ax*, tandis que d'autres publications (10,11) ne voient aucune différence significative entre les patients colonisés et les autres.

La littérature semblant discordante, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact clinique de la colonisation bronchique à *Ax* chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce travail de thèse d'exercice se décompose en trois parties. Dans un premier temps, nous réaliserons une synthèse bibliographique à propos de la mucoviscidose et d'*Ax*. Dans un deuxième temps, nous regarderons comment les différents Centres de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) prennent en charge cette bactérie et enfin, nous présenterons notre étude ACHROMOMUCO qui évalue l'impact de la colonisation bronchique chronique à *Ax* sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose suivis dans les CRCM du Sud-Ouest.

# I. Synthèse bibliographique

---

## I.1. Généralités sur la mucoviscidose

### I.1.1. Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. C'est la plus fréquente des maladies génétiques, dans la population caucasienne (12). Cette exocrinopathie généralisée entraîne la production d'un « mucus visqueux » (d'où le nom de mucoviscidose) qui obstrue différents sites de l'organisme, notamment les glandes sudoripares, l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes ainsi que le tractus génital.

Cette pathologie fut longtemps connue sous le nom de « maladie des enfants au baiser salé ». Une première description de la maladie est faite dès 1595 par Pieter Paw, professeur d'anatomie à Leiden (13). Ce n'est qu'en 1936 que paraît le premier article princeps par le pédiatre G.Fanconi (14), qui identifie l'association « fibrose kystique du pancréas et bronchectasies ». En 1938, Andersen en donne la description anatomo-pathologique complète (15).

Dans son article publié en 1953 (16), Di San't Agense met en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints de mucoviscidose, ce qui conduira en 1959 à l'élaboration du test diagnostique de la sueur (17). Le test de la sueur, avec sa sensibilité de 98%, sa spécificité de 83% et une valeur prédictive positive de 99,5% est le test clé pour le diagnostic de la mucoviscidose, complété par une analyse moléculaire (18).

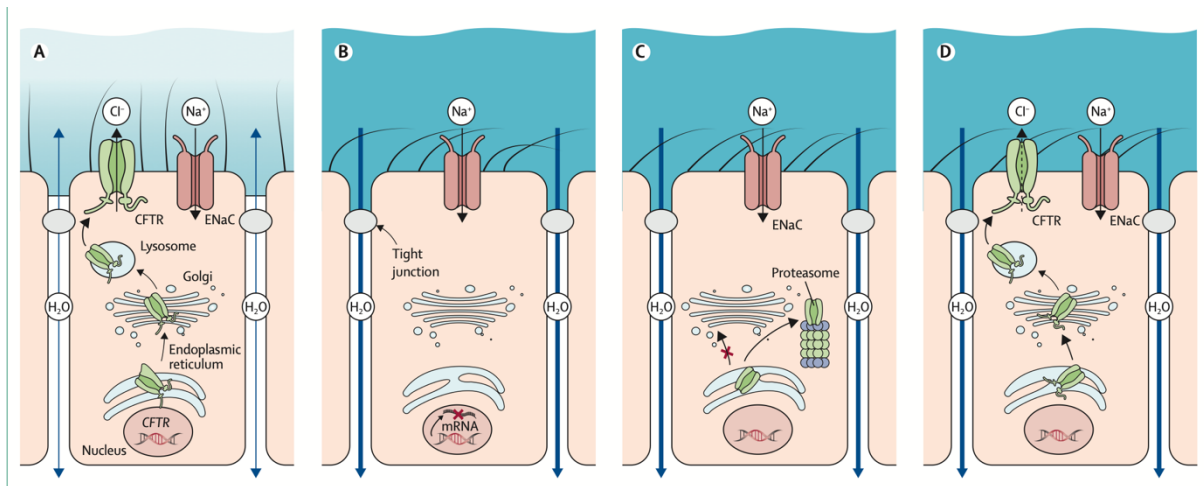
En 1989, le gène de la mucoviscidose est découvert par l'équipe du Professeur TSUI (19) appelé Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) et est situé sur le bras long du chromosome 7 en position 7q31. Ce gène code la protéine du même nom, de 1480 acides aminés et d'environ 170 KDA, intervenant dans la régulation du transport des ions chlorure au travers de la membrane apicale des cellules dans les voies aériennes, les intestins, le pancréas, les reins et le tractus génital (20). La maladie étant autosomique récessive, les personnes atteintes sont porteuses de deux gènes mutés et on estime que 1 personne sur 25 est porteuse asymptomatique d'une mutation de CFTR.

### I.1.2. Physiopathologie

La protéine CFTR est un canal, dépendant pour son fonctionnement de l'adénosine monophosphate. Elle est activée par phosphorylation, permettant le transport ions chlorures et bicarbonates au travers de la membrane apicales des cellules tapissant les voies aériennes, le tractus intestinal, les cellules sudoripares. Dans les tissus sains (figure 1), le canal CFTR est exprimé avec le canal épithélial sodique (ENaC), responsable de la réabsorption de sodium au travers de la membrane des cellules épithéliales. Ces deux canaux régulent ainsi l'hydratation des différentes sécrétions de l'organisme (20).

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les mutations du gène *cftr* induisent des protéines canaux dysfonctionnelles, entraînant une déshydratation et acidification des sécrétions ce qui produit un mucus épais obstruant les canaux luminaux des différents organes, entraînant leur dysfonction :

- Epithélium respiratoire : les anomalies du canal CFTR induisent une réabsorption accrue de sodium via le canal ENaC ce qui entraîne un appel d'eau massif et une déshydratation des sécrétions respiratoires avec diminution de la clairance muco-ciliaire. On voit alors progressivement apparaître une maladie respiratoire obstructive caractérisée par un syndrome obstructif secondaire aux impactions mucoides dans les bronches, des colonisations bactériennes potentiellement responsables d'infection ainsi qu'une inflammation chronique responsable de morbi-mortalité (21).
- Reste de l'organisme (2) :
  - Glandes sudoripares : la sueur primitive sécrétée est isotonique et, chez les sujets sains, il existe ensuite une absorption des chlorures et du sodium de la lumière glandulaire par la protéine CFTR et le canal sodium épithélial situés dans l'épithélium du tubule glandulaire. Chez le patient atteint de mucoviscidose, la protéine CFTR non fonctionnelle entraîne un défaut de la réabsorption des ions chlorure et du sodium. Cela explique les concentrations élevées de chlorure dans la sueur à la base du diagnostic de la maladie et les risques de perte de sel et donc de déshydratation.
  - Pancréas : les sécrétions visqueuses dues à la protéine CFTR non fonctionnelle provoquent une obstruction des canaux pancréatiques, aboutissant à un déficit de la sécrétion pancréatique exocrine, responsable de mal-digestion et de fibrose progressive du pancréas pouvant atteindre les îlots de Langerhans.
  - Tube digestif : le mucus épais peut favoriser la survenue d'iléus stercoral et contribuer à la malabsorption. L'obstruction des voies biliaires favorise la survenue des lithiases biliaires et, dans certains cas, peut conduire à une cirrhose biliaire.
  - Appareil génital : l'obstruction des canaux déférents provoque une atrésie des canaux et entraîne une stérilité masculine par azoospermie. La réduction de fertilité chez la femme s'explique par les modifications rhéologiques de la glaire cervicale.



**Figure 1: Pathophysiology of cystic fibrosis**

Role of CFTR in healthy airways and molecular mechanisms causing CFTR dysfunction in cystic fibrosis. (A) In healthy airways, CFTR is expressed at the apical surface of airway epithelial cells together with ENaC. Coordinated regulation of CFTR and ENaC enables proper airway surface hydration and effective mucociliary clearance. (B-D) In cystic fibrosis, mutations in *CFTR* cause CFTR dysfunction via different molecular mechanisms. (B) *CFTR* nonsense or splicing mutations abrogate CFTR production. (C) Many missense mutations, including the common Phe508del mutation, impair proper folding of CFTR and lead to its retention in the endoplasmic reticulum and subsequent degradation by the proteasome. (D) Some missense and splicing mutations produce CFTR chloride channels that reach the cell surface but are not fully functional. Adapted from Gentsch and Mall,<sup>9</sup> by permission of Elsevier. CFTR=cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. ENaC=epithelial sodium channel.

Figure 1: Physiopathologie de la Mucoviscidose. Bell, Scott C et al. The Lancet. Respiratory medicine vol. 8,1 (2020)

On dénombre actuellement plus de 2000 variations du gène *cftr*, la fréquence de ces mutations est variable selon les populations (22). On dénombre divers registres des mutations dans le monde, le plus ancien est le « CF mutation database » (23) qui répertorie tous les phénotypes. D'autres registres sont apparus plus récemment notamment « CFTR2 » qui pour chaque mutation répertoriée y associe les données cliniques et épidémiologiques connues (24), facilitant le travail des cliniciens.

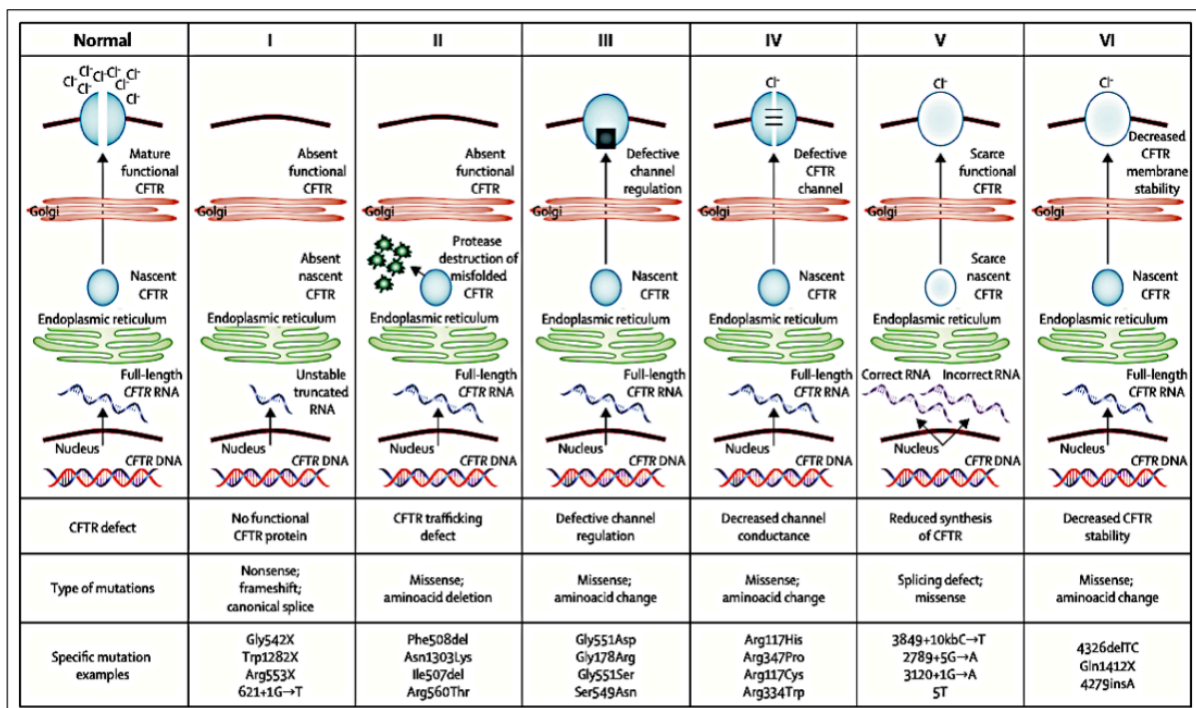
La mutation la plus fréquente dans les populations nord-américaines et du nord de l'Europe est la mutation F508del, retrouvée sur 70% des allèles de la mucoviscidose dans ces populations-là, contre 40% dans les populations du sud de l'Europe. Un large panel de mutations supplémentaires explique le reste des cas de mucoviscidose, cependant celles-ci restent rares et seulement une vingtaine de mutations atteignent une fréquence  $\geq 0.1\%$ .

Historiquement, les mutations du gène *cftr* ont été groupées en différentes classes en fonction de l'altération moléculaire responsable d'un défaut de production, traitement, fonction ou stabilité du canal CFTR. On distingue (figure 2) :

- Les mutations de classe I : mutations non-sens ou mutations entraînant des anomalies d'épissage, ou un décalage du cadre de lecture et qui provoquent une absence de production de la protéine CFTR à la membrane cellulaire.
- Les mutations de classe II : les mutations de cette classe sont de type faux-sens ou des délétions. C'est le cas de la mutation la plus fréquente F508del caractérisée par la délétion de trois nucléotides entraînant une perte de la phénylalanine en position 508 dans l'exon 10. Cette mutation perturbe le repliement de la molécule et empêche sa dissociation avec les protéines chaperonnes. Il en résulte une dégradation de la protéine intra-cellulaire et une absence de protéines fonctionnelle à la membrane.

- Les mutations de classe III : également liées à des mutations de type faux-sens ou des délétions, permettent la production d'un canal CFTR mais avec des troubles de la régulation notamment des troubles de l'ouverture.
- Les mutations de classe IV : dues à des mutations de type faux-sens ou des délétions responsables d'un défaut de conductance du canal CFTR.
- Les mutations de classe V : des défauts d'épissage ou des mutations faux-sens donnant une protéine CFTR fonctionnelle mais en quantité réduite.
- Les mutations de classe VI : des mutations de type faux-sens et des changements d'aminosides entraînent un turn-over plus important de la protéine CFTR en raison d'un défaut de stabilité.

Les mutations des classes I, II et III sont associées à une fonction de CFTR faible ou nulle et sont donc liés à un phénotype plus sévère, comprenant souvent une insuffisance pancréatique exocrine. Les mutations des classes IV à VI sont, quant à elles, associées à une fonction résiduelle du canal CFTR avec une fonction pancréatique préservée dans l'enfance (25).



**Figure 2: Classes of CFTR mutation**  
Mutations in the CFTR gene can be divided into six classes. Class I mutations result in no protein production. Class II mutations (including the most prevalent, Phe508del) cause retention of a misfolded protein at the endoplasmic reticulum, and subsequent degradation in the proteasome. Class III mutations affect channel regulation, impairing channel opening (eg, Gly551Asp). Class IV mutants show reduced conduction (decreased flow of ions; eg, Arg117His). Class V mutations cause a substantial reduction in the mRNA or protein, or both. Class VI mutations cause substantial plasma membrane instability and include Phe508del when rescued by most therapeutic correctors (rPhe508del). Reproduced from Boyle and De Boeck,<sup>9</sup> by permission of Elsevier. CFTR=cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. rPhe508del=rescued Phe508del.

Figure 2: Physiopathologie des mutations de CFTR selon Bell et al. 2020.

Globalement, les mutations du gène *cftr* donnent un large spectre de pathologies, avec des différences dans le nombre d'organes impliqués et des seuils de gravité variables. Ainsi les atteintes pulmonaires ou pancréatiques peuvent être présentes dès l'enfance alors que l'atrésie bilatérale des canaux déférents peut être un des seuls signes de mucoviscidose chez l'homme adulte part ailleurs sain.

### I.1.3. Épidémiologie

La mucoviscidose est présente dans la plupart des pays dans le monde, avec des incidences variables, estimée en 2008 à 1/1300 à 1/6000 dans les pays européens (26). Elle semble plus faible en Asie et en Afrique probablement en lien avec un moindre rapport des cas (27), et le fait que les patients non caucasiens présentent des mutations généralement plus rares et non détectées par les panels de détection classique (28).

En France, on comptait environ 7114 malades en 2017 selon le registre Français de la mucoviscidose, mis en place par l'association « Vaincre la mucoviscidose » (29). Cette association de malades tient depuis 1992 un registre recensant les patients atteints de mucoviscidose en France, afin d'améliorer la connaissance des particularités médicales, génétiques, épidémiologiques et sociodémographiques des patients à partir de données recueillies annuellement auprès des centres hospitaliers spécialisés dans la prise en charge de cette pathologie.

L'instauration d'un dépistage national des nouveau-nés depuis 2002, a permis d'aboutir à une estimation précise de l'incidence en France à 1/4100 en 2008 (30) avec de grandes variations régionales (figure 3). L'existence de registres dans la plupart des pays européens ainsi qu'en Amérique du Nord, facilite le suivi de la population de patients atteints de mucoviscidose et a permis de mettre en évidence une amélioration constante de l'espérance de vie allant de pair avec le vieillissement de la population (figure 4).



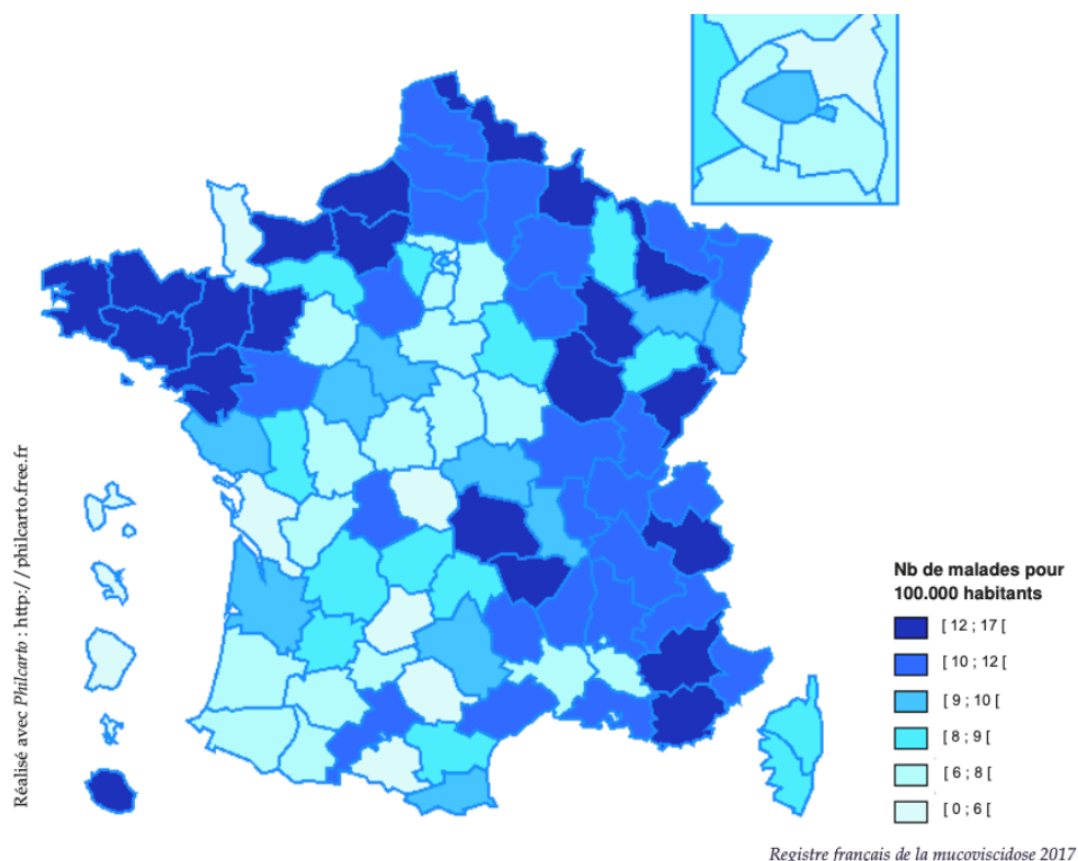


Figure 3: Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100000 habitants). Registre Français de la Mucoviscidose 2017

Indicateurs	Années d'enquête										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Patients recensés*	4949	5304	5568	5711	5966	6138	6251	6423	6628	6783	7114
Patients vus dans l'année**	4934	5293	5549	5702	5954	6126	6240	6409	6619	6776	6931
Enfants	2806	2942	3015	3015	3067	3106	3084	3065	3092	3075	3055 (44.1 %)
Adultes	2128	2351	2534	2687	2887	3020	3156	3344	3527	3701	3876 (55.9 %)
+ de 40 ans	198	250	310	338	399	452	509	586	669	758	827 (11.9 %)
Hommes	2585	2760	2886	2937	3084	3166	3226	3314	3438	3543	3610 (52.1 %)
Femmes	2349	2533	2663	2765	2870	2960	3014	3095	3181	3233	3321 (47.9 %)
Age moyen (années)	17.3	17.6	18.1	18.5	19.1	19.5	20.1	20.7	21.2	21.8	22.3
Age médian (années)	16.0	16.2	16.5	16.9	17.4	17.8	18.2	18.9	19.3	19.9	20.3
Age minimum (années)	0.1	0.1	0	0.1	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1
Age maximum (années)	75.8	76.8	77.8	80	88.0	86.8	82.5	82.8	83.2	84.1	85.1

Registre français de la mucoviscidose 2017

Figure 4: Évolution annuelle du nombre de patients. Registre Français de la mucoviscidose 2020.

L'âge moyen des patients au moment du décès était de 35 ans en France en 2017 (29). Le changement démographique observé au niveau mondial dans la population atteinte de mucoviscidose est dû à une nette amélioration de la prise en charge (31). On observe d'ailleurs qu'en France, depuis 2013, plus d'adultes que d'enfants sont suivis dans les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (figure 4). Les progrès constatés dans la survie des patients sont liés à de nombreux facteurs : l'organisation des filières de soin avec une prise en charge des patients par des équipes pluridisciplinaires dans des centres spécialisés, un meilleur contrôle de l'infection bronchique avec le développement de thérapies anti-infectieuses, le développement de la kinésithérapie respiratoire et de l'activité physique encadrée aussi bien à domicile qu'en centre de réhabilitation respiratoire permettant un drainage bronchique optimal ainsi que l'entretien de la force musculaire, la supplémentation nutritionnelle avec des extraits pancréatiques, le diagnostic plus précoce via le dépistage néonatal, la lutte contre *Pseudomonas aeruginosa* et la transplantation pulmonaire.

L'arrivée des nouveaux traitements pharmacologiques devrait encore améliorer la survie des patients dans les années à venir.

#### **I.1.4. Diagnostic**

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le diagnostic était le plus souvent évoqué, après une période d'errance diagnostique plus ou moins longue, devant des signes d'appels cliniques (iléus méconial, diarrhée graisseuse, encombrement et/ou infections récidivantes des voies respiratoires) et confirmé par un test de la sueur positif révélant un taux élevé d'ions chlorure dans celle-ci. Ce test était complété par une recherche des principales mutations puis séquençage complet du gène *cftr* (29).

Depuis 2002 et la mise en place du dépistage systématique de la mucoviscidose sur le territoire national, l'algorithme de celui-ci fait appel au dosage sanguin de la trypsine immunoréactive (TIR) associée à la recherche des 29 anomalies les plus fréquentes du gène *cftr*. La TIR est une protéine dont la sécrétion est augmentée en cas d'anomalie pancréatique dans la période fœtale et les premiers mois de vie, son dosage permet de repérer 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. Cependant, la spécificité insuffisante de ce dosage sanguin impose le couplage à une analyse moléculaire (figure 5).

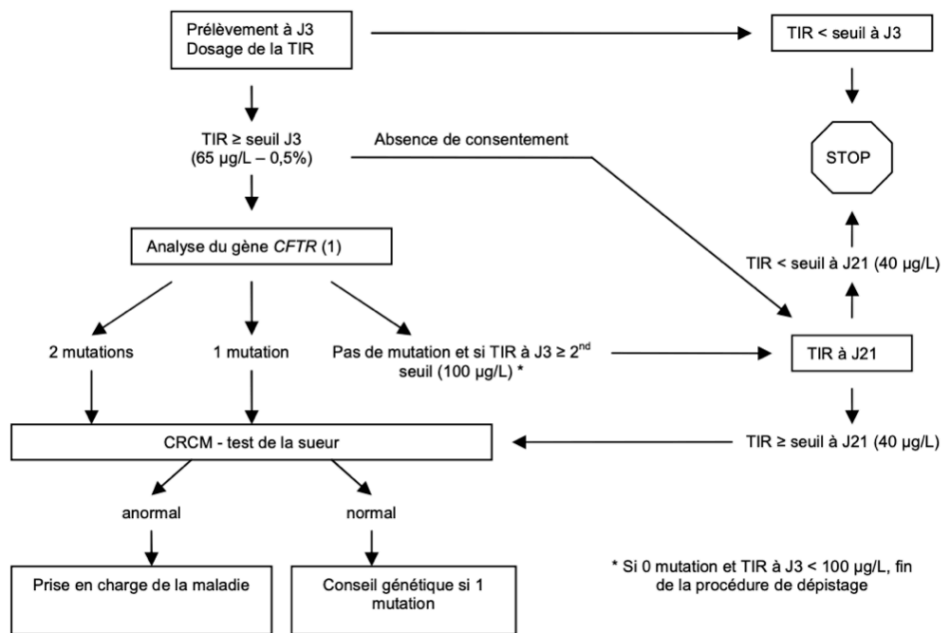


Figure 5 : HAS 2015 Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive et de la protéine associée à la pancréatite dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France.

Après recherche des principales mutations de CFTR, trois cas de figure peuvent se présenter comme décrit dans la figure 5 :

1. Deux mutations du gène sont identifiées, le nouveau-né et ses parents sont alors pris en charge dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) afin de confirmer le diagnostic par un examen clinique et la réalisation d'un test de la sueur et entamer un suivi.
2. Une seule mutation est identifiée (risque de ne pas identifier de deuxième mutation estimé à 10%). Les parents et leur nouveau-né sont également convoqués dans un CRCM pour la réalisation du test diagnostic de la sueur. Si le test est positif, l'enfant est pris en charge comme ceux du groupe précédent. Dans le cas contraire, une information sur l'hétérozygotie du nouveau-né est délivrée aux parents lors d'une consultation de génétique.
3. Si aucune mutation n'est mise en évidence mais le dosage de la TIR est très élevé, le test est répété à 21 jours de vie. La persistance d'un dosage élevé à J21 conduira à une consultation dans un CRCM afin de réaliser un test diagnostic de la sueur.

La mise en place des dépistages systématisés a montré un bénéfice sur le plan nutritionnel à moyen terme et, un bénéfice à long terme sur le plan respiratoire du fait d'une meilleure prise en charge nutritionnelle dès le dépistage (12).

Chez les patients n'ayant pas été soumis au test de dépistage néonatal, car nés avant 2002 ou issus d'un pays ne le pratiquant pas, le diagnostic de mucoviscidose peut être évoqué tardivement devant : une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques ou un antécédent familial de mucoviscidose ; et la présence d'un test à la sueur positif ou la présence de deux mutations connues pour être responsables de mucoviscidose ou encore des anomalies de la différence de potentiel transépithélial nasal ou du courant intestinal (figure 6).

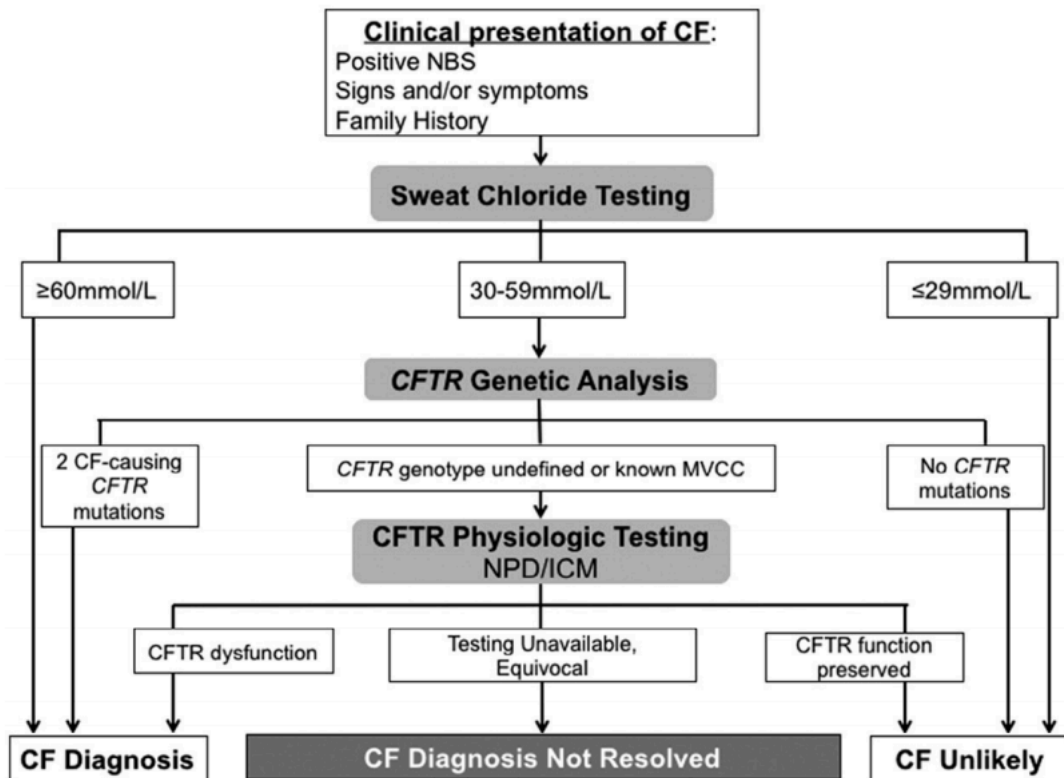


Figure 6 : Algorithme de dépistage de la mucoviscidose d'après la Cystic Fibrosis Foundation. The journal of pediatrics 2017

La différence de potentiel transépithélial nasal et le courant intestinal sont deux explorations fonctionnelles épithéliales de CFTR, ces tests non réalisés en routine sont une aide au diagnostic des formes atypiques de mucoviscidose. Ils sont réservés à certains laboratoires de pointe et évaluent le transport des ions chlore et sodium au niveau des épithélium sécrétant, via l'évaluation des propriétés bioélectriques de l'épithélium (32)(33).

### I.1.5. Manifestations cliniques

## **I.1.5.1. Atteinte respiratoire**

### **I.1.5.1.1. Signes cliniques**

Comme décrit précédemment (2), les modifications de la protéine CFTR sont responsables de perturbations des échanges ioniques entraînant une déshydratation du mucus ce qui favorise l'accumulation et la fixation des bactéries aux mucines. De même, les propriétés antibactériennes du mucus sont diminuées. L'ensemble de ses anomalies contribue à l'installation d'infections se chronicisant associée à une réaction inflammatoire marquée. La réponse inflammatoire provoque des lésions bronchiques progressives et permanentes entraînant une distorsion bronchique piégeant le mucus ; ainsi qu'une altération de l'escalator mucociliaire limitant encore la bonne évacuation du mucus.

L'atteinte respiratoire est quasi-constante à l'âge adulte et conditionne le pronostic. La fonction respiratoire s'altère progressivement et l'évolution vers l'insuffisance respiratoire sévère et le décès a surtout lieu chez l'adulte actuellement.

La symptomatologie clinique est caractérisée par :

- Chez le nourrisson : le tableau est dominé par des bronchites ou des bronchiolites cliniquement proches de celles retrouvées chez le nourrisson sain mais dont le caractère récidivant ou sévère associé à d'autres symptômes évocateurs de mucoviscidose doit attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic (34). A cet âge, l'expectoration n'est pas facilement extériorisée du fait qu'elle est déglutée.
- Chez l'enfant plus âgé, le tableau clinique est celui d'une toux grasse chronique, reflet de l'encombrement bronchique. La colonisation chronique bactérienne et les lésions au niveau du parenchyme respiratoire peuvent déjà être avancées. L'évolution de la maladie se fait par poussées successives liées aux infections broncho-pulmonaires. Sur le plan clinique les poussées se manifestent par une augmentation de la toux et des expectorations, qui sont alors souvent plus épaisses et purulentes que de coutume. Peuvent s'y associer une diminution de la tolérance à l'effort, une dyspnée, une asthénie, une diminution de l'appétit ou une perte de poids, et plus rarement de la fièvre. L'auscultation est souvent pauvre mais peut aussi trouver des râles bronchiques diffus et/ou des crépitants (34)
- A l'âge adulte, les exacerbations de la maladie deviennent plus fréquentes et plus sévères (35). Les complications respiratoires chez l'adulte sont le pneumothorax (36) et les hémoptysies qui peuvent être massives. Au stade d'insuffisance respiratoire évoluée, une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite peuvent se voir.

### I.1.5.1.2. Signes radiologiques

Sur le plan radiologique, différents examens sont possibles pour le suivi :

La radiographie de thorax est réalisée au cours des bilans annuels ou lors de tout évènement intercurrent. Il s'agit d'un examen accessible, peu coûteux et peu irradiant. Sa sensibilité est cependant inférieure à celle du scanner pour dépister des anomalies spécifiques de la mucoviscidose. Des scores de sévérité ont été développés pour évaluer la sévérité de l'atteinte respiratoire des patients atteints par la maladie ; un des scores les plus utilisés est le score de Brasfield qui évalue le piégeage de l'air la présence d'opacités linéaires, la présence d'opacités nodulaires et kystiques, l'étendue des lésions et la gravité générale.

Le scanner thoracique permet de mieux préciser l'intensité et l'étendue des lésions (37). Selon une revue de la littérature réalisée dans le cadre d'une thèse d'exercice (38), les anomalies les plus fréquemment visualisées sur les scanners des patients mucoviscidoses sont : des bronchectasies dans plus de 80% des cas, prédominant aux apex, un épaississement des parois bronchiques, un aspect de perfusion en mosaïque, des impactions mucoïdes, des atelectasies, de l'emphysème et des bulles. Là encore des scores ont été créés pour évaluer l'atteinte et la sévérité de la maladie. Le score de Bhalla est l'un des premiers à avoir été conçu. Il se calcule en additionnant 5 items portants sur l'atteinte des voies aériennes et 4 items portant sur l'atteinte parenchymateuse. Il a été démontré (38,39) qu'il existait une bonne corrélation entre ce score, l'état clinique et la spirométrie. Ainsi, après traitement d'une exacerbation ces scores s'améliorent de pair avec l'état clinique. Une des limites principales du scanner est l'irradiation et les conséquences qui en découlent, notamment le risque élevé de néoplasie, d'autant plus si utilisé fréquemment chez de jeunes enfants.

Plus récemment, l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est développée. Cette technique n'est pas irradiante et permet d'une part une étude fonctionnelle, révélant des altérations de la perfusion, de la ventilation et de l'hémodynamique pulmonaire. Dans la mucoviscidose, des défauts ventilatoires régionaux sont responsables de modifications régionales de la perfusion en rapport avec une destruction tissulaire ou un réflexe de vasoconstriction hypoxique. Les études de la perfusion peuvent ainsi permettre de faire la différence entre modifications réversibles et irréversibles notamment avant et après antibiothérapie. L'IRM permet, d'autre part, une caractérisation tissulaire permettant de visualiser les impactions mucoïdes visibles en hypersignal T2. Un hypersignal T2 au niveau des parois bronchiques est également évocateur d'œdème potentiellement en rapport avec une inflammation locale. Les progrès des techniques d'acquisition permettent d'envisager l'IRM comme un examen alternatif au scanner et moins irradiant.

### **I.1.5.1.3. Épreuves fonctionnelles respiratoires**

#### **I.1.5.1.3.1. Évaluation des volumes et débits respiratoires**

Le pronostic de la maladie étant conditionné par l'atteinte respiratoire, l'évaluation rigoureuse de la fonction respiratoire doit faire partie du bilan clinique dès que possible. Chez l'enfant d'âge préscolaire, l'examen de référence par spirométrie est difficile car il nécessite une coordination et une coopération importantes. Les techniques non invasives avec rinçage par un gaz inerte sont alors recommandées (40). Concernant les enfants d'âge scolaire et les adultes, le VEMS (Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde) fourni lors d'un examen spirométrique reste jusque-là le paramètre qui reflète le mieux l'évolution de la fonction respiratoire au cours du temps et le meilleur marqueur prédictif de mortalité liée à la maladie.

Les patients atteints de mucoviscidose présentent un trouble ventilatoire à prédominance obstructif. Alors que la fonction respiratoire est souvent normale au début de la vie, des anomalies apparaissent rapidement notamment au niveau des petites voies aériennes. Les tests de bronchodilatation sont positifs chez 40 à 70% des patients adultes, aussi bien aux bêta2-mimétiques qu'aux anticholinergiques (41). Les résultats sont comparés à des valeurs de référence obtenues chez des individus sains de même âge, sexe et taille. La variabilité des résultats entre deux examens peut être liée à un encombrement bronchique et une séance de drainage est recommandée avant tout examen.

#### **I.1.5.1.3.2. Évaluation des échanges gazeux**

Des stress physiologiques (exercice, sommeil, exacerbations) sont responsables d'épisodes répétés d'hypoxémie. Il est important de ne pas les méconnaître, afin d'en éviter les conséquences néfastes sur la circulation pulmonaire, les capacités d'exercices et la qualité de vie. L'analyse anatomopathologique des poumons de patients greffés a pu mettre en évidence une corrélation significative entre l'évolutivité de la pathologie des voies aériennes (diminution de la densité des petites voies aériennes de diamètre inférieur à 0,35 mm, liée à l'importance des bronchectasies présentes) et l'augmentation de la rétention de CO<sub>2</sub>.

L'étude des gaz du sang artériel permet d'évaluer avec précision les niveaux de PaO<sub>2</sub> et PCO<sub>2</sub>. L'apparition d'une hypercapnie (PCO<sub>2</sub> > 45 mmhg) marque un tournant dans l'évolution de la maladie, à la fois en termes de pronostic et d'indication d'une ventilation assistée. La TLCO est corrélée aux autres paramètres de la fonction respiratoire et s'altère dans les atteintes très sévères (40).

### I.1.5.1.3.3. Épreuve d'effort

L'exercice fait partie intégrante des traitements de la mucoviscidose (42). Plus l'activité physique est importante, meilleurs sont : l'état général, la fonction respiratoire, le contrôle de la glycémie, la densité minérale osseuse, la clairance mucociliaire et plus globalement la qualité de vie. Les programmes d'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose permettent d'améliorer la capacité d'exercice en aérobie ( $VO_2$  max) qui est un facteur pronostique de la survie dans cette maladie.

L'énergie du corps humain est générée par le métabolisme des hydrates de carbones et/ou substrats lipidiques via des processus en aérobies (en présence d'oxygène) ou anaérobies (en l'absence d'oxygène) afin de générer de l'adénosine triphosphate qui est la source d'énergie permettant au muscle de se contracter. Ces mécanismes génèrent du dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) qui doit être évacué par la respiration. Lors d'exercice physique, la consommation en oxygène ( $VO_2$ ) augmente de manière linéaire jusqu'à un plateau où malgré l'augmentation de l'activité physique, la consommation en oxygène ne peut pas dépasser un certain seuil, il s'agit de la  $VO_2$  max. Chaque individu a un seuil au-delà duquel ses capacités à l'exercice sont limitées soit par une incapacité ventilatoire à fournir de l'oxygène, soit par une incapacité circulatoire à délivrer l'oxygène aux muscles et à les épurer en  $CO_2$ , ou soit par une incapacité musculaire à extraire l'oxygène apporté par la circulation.

Dans la population générale, lors d'un exercice physique, la respiration s'adapte avec tout d'abord une augmentation du volume courant puis de la fréquence respiratoire afin de s'adapter à la  $VO_2$  et à la nécessité d'épurer le  $CO_2$ . La ventilation minute peut augmenter jusqu'à vingt-cinq fois la normale tout comme le débit cardiaque du fait de l'accélération conjointe de la fréquence cardiaque. Au niveau musculaire, le déconditionnement à l'effort entraîne une réduction du nombre de capillaires musculaires ce qui diminue le transfert de l'oxygène aux muscles ; on note aussi une raréfaction des mitochondries musculaires ce qui diminue l'utilisation de l'oxygène par les muscles. Ainsi les patients déconditionnés ont une capacité plus courte à l'exercice passant rapidement d'un métabolisme musculaire aérobie à anaérobie ce qui provoque l'accumulation de métabolites de la fatigue et réduit encore la capacité à l'exercice.

Dans la mucoviscidose, la tolérance à l'effort est réduite, de nombreux facteurs interagissent pour expliquer cette altération de performance physique : la sévérité de la maladie, la fonction respiratoire, l'état nutritionnel, le déconditionnement physique... Quand la maladie progresse au niveau pulmonaire, la capacité ventilatoire à l'exercice décroît du fait de la majoration des espaces morts. La ventilation minute augmente pour atteindre une  $VO_2$  suffisante ce qui entraîne une augmentation du métabolisme de base et participe à la fatigabilité de ces patients.

La meilleure méthode d'évaluation des capacités d'effort des patients atteints de mucoviscidose reste l'épreuve d'effort avec mesure de la consommation maximale d'oxygène ( $VO_2$  max) qui permet de faire la part des choses entre des limitations ventilatoires, musculaires ou cardiaque à l'effort et est utile pour prescrire un réentraînement à l'exercice adapté (43).



#### I.1.5.1.3.4. Indice de clairance ciliaire pulmonaire

Comme décrit précédemment, la spirométrie est l'examen de référence depuis de nombreuses années pour l'évaluation de la fonction respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant en plus d'être de réalisation extrêmement difficile chez les enfants les plus jeunes, il a été démontré que cet examen n'est pas assez sensible pour détecter l'atteinte des petites voies aériennes qui peut apparaître précocement dans l'histoire de la maladie et être visualisé sur les scanners bien avant l'apparition de signes fonctionnels.

Devant ce constat, se développe depuis le début des années 2000, un nouvel intérêt concernant les méthodes de mesures des dilutions des gaz inertes tels que l'index de clairance pulmonaire (44). Cet index est le volume que le sujet doit respirer pour éliminer un gaz marqueur inerte, normalisé sur le volume pulmonaire ; il s'agit du nombre de turnovers de capacité résiduelle fonctionnelle nécessaire pour diminuer la concentration alvéolaire d'un gaz traceur à une fraction donnée de sa concentration initiale (1/40ème, 2,5%). Plus la ventilation est inhomogène, plus le patient effectue un grand nombre de turnovers pour éliminer le gaz inerte et plus la valeur de l'index est élevée.

L'index de clairance pulmonaire est une mesure sensible et reproductible de l'atteinte des petites voies aériennes, sa méthode non invasive permet de l'utiliser chez les très jeunes enfants. Il est plus sensible que le VEMS et le DEM 25-75 (Débit expiratoire moyen) et son augmentation précoce est corrélée à la progression de la maladie. Il est mieux corrélé à l'imagerie que le VEMS (45) et objective mieux l'impact des exacerbations ainsi que les réponses aux différents traitements.

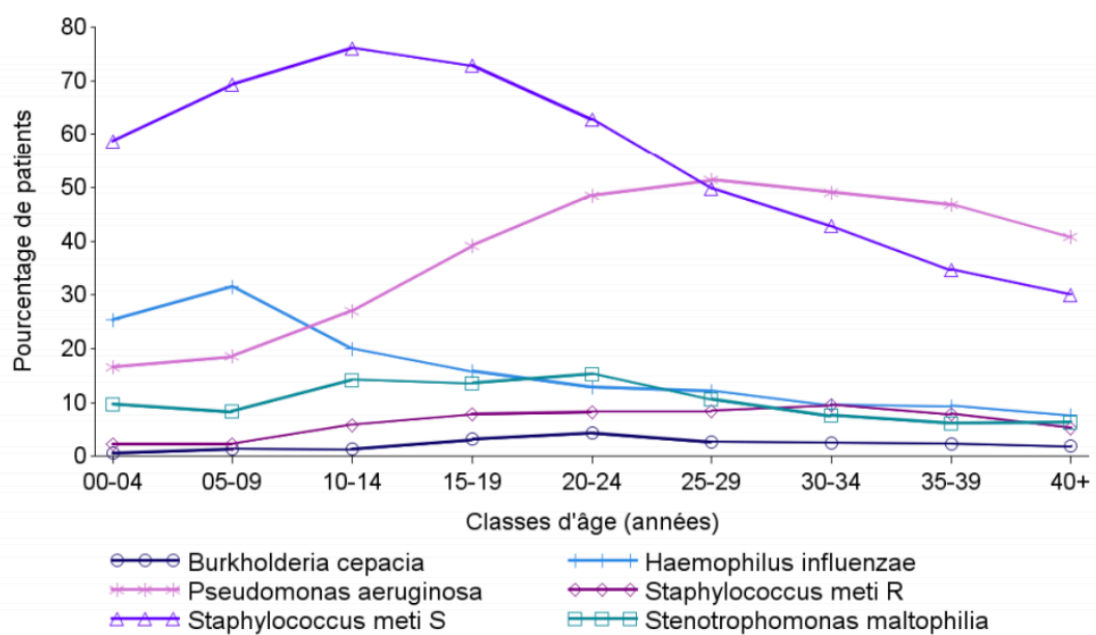
Cet index semble être un bon marqueur d'évaluation thérapeutique chez les jeunes patients ou ceux avec des mesures classiques de fonction respiratoire peu altérée. Il commence d'ailleurs à être mis en pratique dans les études cliniques. D'autres études longitudinales sont nécessaires pour évaluer son application dans la vraie vie (46).

#### I.1.5.1.4. Microbiologie

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie, dès la première année de vie (47). En effet la déficience des défenses locales, propre à la mucoviscidose ne permet pas de maintenir la stérilité des voies aériennes inférieures. Les premiers micro-organismes retrouvés au niveau respiratoire sont *Haemophilus influenzae* (Hi) et *Staphylococcus aureus* (Sa). Ils précèdent de quelques mois à plusieurs années la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) qui devient alors l'agent prédominant (Figure 7). Pa est présent chez 65 à 80% des adultes, initialement de manière intermittente puis la colonisation devient rapidement chronique et, a une valeur pronostic péjorative, correspondant à une dégradation de la fonction respiratoire (48).

D'autres agents bactériens, viraux et fongiques sont fréquemment associés à l'évolution de la maladie, on retient les *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), *Stenotrophomonas maltophilia* (Sm), *Achromobacter xylosoxidans* (Ax). Les mycobactéries atypiques (principalement *Mycobacterium abscessus* et *Mycobacterium avium*) sont plus

fréquentes à l'âge adulte et doivent être recherchées spécifiquement. En effet, les infections à *M. abscessus* ont un impact pronostique péjoratif et sont difficiles à traiter (49,50)



Registre français de la mucoviscidose 2017

Figure 7 : Bactéries cliniquement importantes. Registre Français de la Mucoviscidose 2017.

	Classes d'âge (années)									Total	%*
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<b>Effectif total</b>	<b>708</b>	<b>855</b>	<b>952</b>	<b>892</b>	<b>782</b>	<b>778</b>	<b>668</b>	<b>469</b>	<b>827</b>	<b>6931</b>	
<b>Patients ayant eu au moins un examen</b>	<b>681</b>	<b>832</b>	<b>932</b>	<b>858</b>	<b>693</b>	<b>639</b>	<b>505</b>	<b>332</b>	<b>585</b>	<b>6057</b>	<b>87.4 %</b>
Flore normale	254	309	268	182	140	145	110	81	154	1643	23.7 %
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	14	27	65	88	68	71	56	27	42	458	6.6 %
<i>Aspergillus</i>	44	143	241	338	343	298	199	147	235	1988	28.7 %
<i>Burkholderia cepacia</i> , dont :	4	12	13	28	34	21	17	11	16	156	2.3 %
- <i>B. cepacia</i> chronique	.	2	4	18	23	19	8	4	9	87	1.3 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	180	270	191	141	101	95	64	44	63	1149	16.6 %
Mycobactérie atypique	1	6	15	32	37	38	18	14	22	183	2.6 %
Pneumocoque	55	49	27	12	4	4	7	10	10	178	2.6 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dont :	118	159	258	349	379	400	328	220	338	2549	36.8 %
- <i>P. aeruginosa</i> chronique	5	20	99	175	237	267	230	158	231	1422	20.5 %
Staphylocoque, dont :	433	609	758	690	542	433	328	192	286	4271	61.6 %
- <i>Staph. meti S</i>	416	593	725	650	492	388	286	163	249	3962	57.2 %
- <i>Staph. meti R</i>	16	20	56	70	65	66	64	37	44	438	6.3 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	69	72	136	121	120	83	51	29	53	734	10.6 %

Registre français de la mucoviscidose 2017

Figure 8 : Répartitions des germes respiratoires. Registre Français de la Mucoviscidose 2017

#### **I.1.5.1.4.1. *Staphylococcus aureus***

*Sa* est un cocci à Gram positif ubiquitaire, il est commensal de la peau chez l'homme et on le retrouve en particulier au niveau des fosses nasales aussi bien chez les enfants sains que ceux atteints de mucoviscidose (51). On estime de 30 à 50% le nombre de sujets sains colonisés de manière intermittente ou chronique par *Sa*, le portage chronique nasal de cette bactérie est un facteur de risque de bactériémie au même germe.

Historiquement, c'est la première bactérie à avoir été associée à l'atteinte respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle était une cause de mortalité importante avant l'arrivée des antibiotiques (47). C'est la bactérie la plus fréquemment isolée chez les enfants (52).

Au début des années 1940, la pénicilline a été introduite comme le premier antibiotique anti-staphylococcique (53), améliorant la survie des patients. Les premières souches résistantes à la pénicilline sont apparues dès 1942 et, dès la fin des années 1960, 80% des souches de *Sa* aussi bien communautaires que nosocomiales étaient résistantes à la pénicilline. La résistance à la pénicilline est due à la production extracellulaire d'une bêta-lactamase nommée pénicillinase. La pénicillinase hydrolyse le cycle bêta-lactame de la pénicilline la transformant en sa forme inactive.

En 1961, la méticilline a été introduite comme la première bêta-lactamine semi-synthétique résistant aux bêta-lactamase mais rapidement, *Sa* développa également des résistances à cet antibiotique via l'acquisition du gène *mecA* codant pour la protéine de liaison aux pénicillines 2A (PLP2A). PLP2A a une faible affinité pour les bêta-lactamines ce qui permet au SARM de continuer à proliférer même en présence d'antibiotiques (53). Initialement (figure 7), on note une prédominance de souches sensibles à la méticilline, les souches résistantes de type SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) apparaissant plus tardivement et sont associées à un déclin accru de la fonction respiratoire, une majoration du nombre d'hospitalisation et une mortalité accrue.

*Sa* est capable de coloniser l'arbre respiratoire au long cours. Il est parfois observé un phénotype particulier en culture : les variants à petites colonies (SCV). Ces variants ont un métabolisme particulier leur permettant de persister plus longtemps dans un environnement hostile grâce à une résistance plus importante aux antibiotiques et aux défenses de l'hôte. La présence de ces variants chez les patients était associée à une diminution plus importante de la fonction respiratoire et un plus grand risque d'exacerbations (54).

#### **I.1.5.1.4.2. *Haemophilus influenzae***

Cette bactérie est un à bacille Gram négatif présent dans les voies respiratoires des malades en particulier dans les premières années de vies (55). L'impact de la colonisation par *Hi* sur l'évolution de la fonction respiratoire semble controversé mais cette bactérie est souvent responsable des exacerbations aigues de la maladie (47).

Auparavant une bactérie prépondérante, on observe depuis plusieurs années une diminution de l'incidence d'*Hi* chez les enfants (31).

#### **I.1.5.1.4.3. *Pseudomonas aeruginosa***

Ce bacille à Gram négatif non fermentant est l'agent pathogène entraînant des infections graves le plus fréquemment observé dans la mucoviscidose. Saprophyte du tube digestif chez l'homme, cette bactérie est ubiquitaire de l'environnement et notamment de l'eau du robinet, en bouteille ou des jacuzzis où elle peut être isolée (56). Chez les patients sains, *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) est rarement la cause d'infections, à l'inverse de chez les hôtes immunocompromis où la bactérie peut par exemple entraîner des pneumopathies nosocomiales chez les patients intubés.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'isolement de *Pa* marque un tournant dans la maladie et, sa prévalence augmente avec l'âge jusqu'à atteindre plus de 50% des patients français âgés de 25 à 29 ans en 2017 (figure 7). Rosenfeld et al. (57) ont démontré en 2012 que le statut mutationnel jouait un rôle important dans l'acquisition de *Pa*, les patients porteurs des mutations de classe I, II et III avec une absence ou activité minimale de CFTR présentant des infections plus précoces que ceux porteurs de mutations des classes IV à V avec une fonction de CFTR préservée.

Initialement, *Pa* colonise de manière intermittente les poumons et après une rapide adaptation, des colonisations chroniques apparaissent (58). Les infections chroniques par *Pa* sont extrêmement difficiles à éradiquer du fait de la capacité de la bactérie à s'installer et persister de manière durable dans les voies aériennes sous la forme de biofilms. Parmi les différentes formes d'adaptation retrouvées chez *Pa* au cours du temps, on retrouve fréquemment l'acquisition d'un phénotype mucoïde associé à une aggravation de la fonction respiratoire et de la mortalité (59).

La majorité des patients sont colonisés par le même clone de *Pa* toute leur vie et, sous la pression des cures successives d'antibiothérapie on voit apparaître des mutants résistants (60).

#### **I.1.5.1.4.4. *Stenotrophomonas maltophilia***

*Sm* est un bacille à Gram négatif émergent depuis plusieurs années. Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire aussi bien retrouvée dans les sols et les plantes, que dans les lacs où encore dans l'eau d'hémodialyse (61). Bien que n'étant pas extrêmement virulent, il s'agit d'un pathogène opportuniste responsable de multiples infections aussi bien pulmonaires que des bactériémies avec endophtalmies ou endocardites, en particulier chez les patients immunodéprimés. La mortalité imputable à cette bactérie est variable et peut aller selon les études de 14 à 69% en cas de bactériémie. L'incidence des infections nosocomiales à *Sm* est en augmentation et il a été démontré que la bactérie pouvait être transmise via l'aérosolisation des sécrétions bronchiques des patients atteints de mucoviscidose (62).

On remarque (figure 9) que le pourcentage de patients porteurs de mucoviscidose colonisé par ce germe est en augmentation (7,2% en 2007 vs 10,6% en 2017), cependant son impact sur la maladie reste controversé. Certaines études montrent que la colonisation par *Sm* induit une accélération du déclin de la fonction respiratoire et la colonisation chronique majeure le nombre d'hospitalisation pour exacerbation (63) ; d'autres études notaient que bien que les patients colonisés de manière chronique aient des fonctions respiratoires plus altérées et plus d'exacerbations, cela n'était pas associé significativement à une dégradation clinique et la présence de *Sm* pourrait être un marqueur d'un état respiratoire dégradé (64).

La résistance naturelle du germe à diverses lignes d'antibiothérapie et notamment les carbapénèmes peut poser problème dans le traitement des coïnfections avec *Pa*.

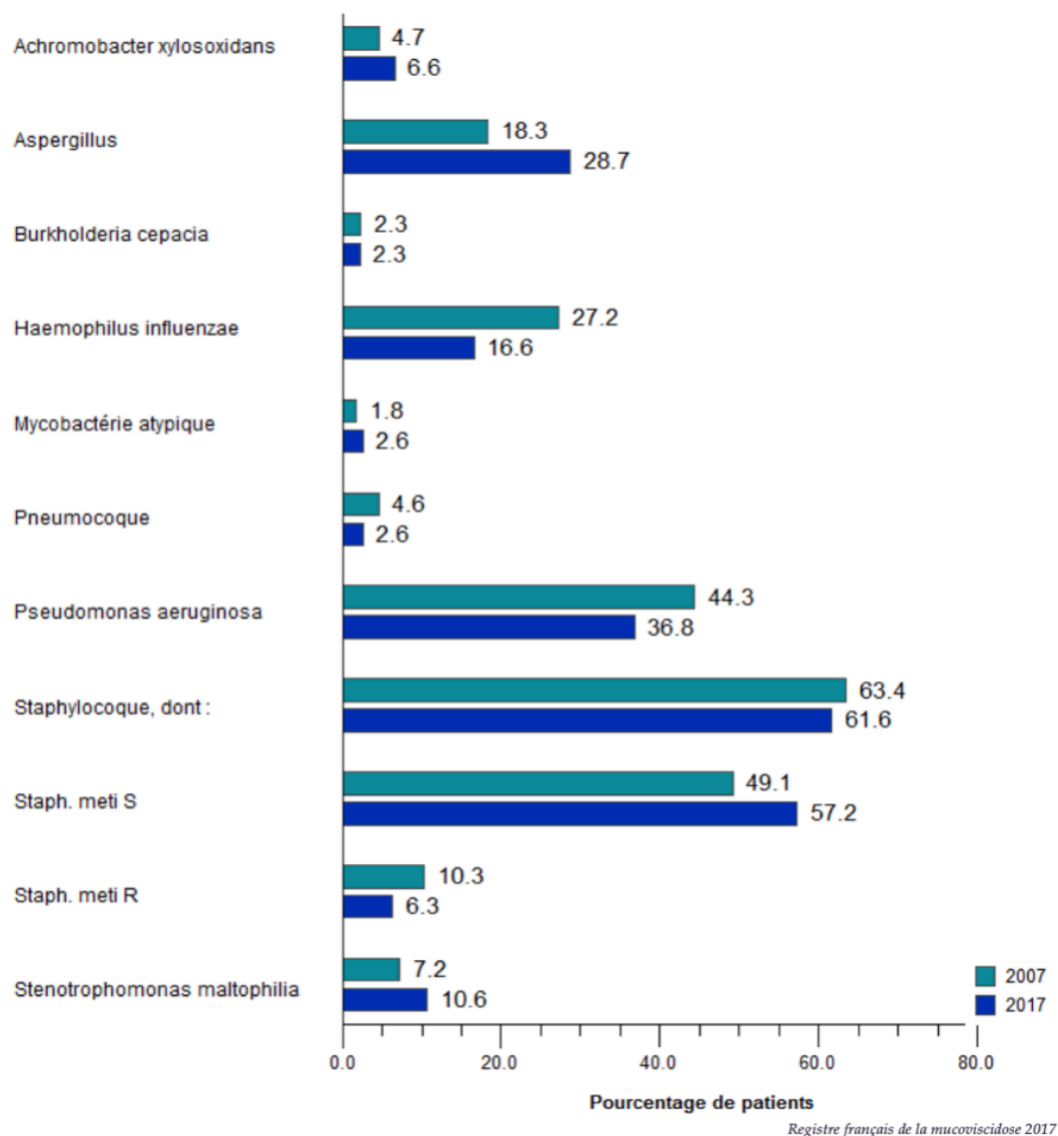


Figure 9 : Répartition des germes respiratoires en 2007 et 2017. Registre français de la mucoviscidose 2017.

#### 1.1.5.1.4.5. *Burkholderia cepacia complex*

*Bcc* regroupe une vingtaine de bactéries proches, issues de l'environnement (sols et plantes) pouvant coloniser les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose (65). Les espèces du *Bcc* sont regroupées en vingt et un « gemovars » en fonction de leur code génétique, et, bien que toutes les espèces aient été isolées chez l'homme, deux espèces *Burkholderia cenocepacia* (gemovar III) et *Burkholderia multivorans* (gemovar II) causent entre 85 et 97% des infections chez les patients atteints de mucoviscidose.

Bien qu'il ne s'agisse pas des agents pathogènes les plus fréquemment isolés, atteignant seulement 2,3% des patients en France (Figure 9), il s'agit de germes virulents (66), pouvant être responsables d'épidémies. Certains patients atteints développent une forme aigue grave nommée « syndrome cepacia ». Dans cette forme, l'infection se complique d'une bactériémie avec fièvre et instabilité hémodynamique secondaire à une nécrose pulmonaire souvent fatale malgré une antibiothérapie agressive (67). Les infections chroniques quant à elles sont responsables d'un déclin de la fonction respiratoire plus ou moins rapide entraînant une augmentation des hospitalisations et de la mortalité, ainsi que du risque d'échec lors de transplantation pulmonaire.

#### **I.1.5.1.4.6. *Achromobacter xylosoxidans***

Cf I.2 ci-dessous.

#### **I.1.5.1.4.7. Virus respiratoires**

Les enfants et adultes atteints de mucoviscidose présentent de fréquentes infections respiratoires virales. Les pathogènes les plus fréquemment identifiés sont le *virus respiratoire syncytial* (VRS), le *rhinovirus humain* (RV), la *grippe A et B* et les virus de type *para influenzae* (68). Environ 40% des enfants atteints de mucoviscidose seront à un moment de leur vie hospitalisés pour des infections respiratoires sévères dont la moitié au moins seront secondaires à des infections virales, le plus souvent à VRS (69). Chez les adultes, il est démontré qu'environ 40% des exacerbations respiratoires sont également d'origine virale (70).

Ces infections virales induisent un déclin de la fonction respiratoire et des hospitalisations prolongées ainsi que l'utilisation d'antibiothérapie de longue durée (71).

Des études in-vitro ont démontré que les anomalies cellulaires induites par la mucoviscidose rendaient l'épithélium respiratoire plus susceptible aux infections respiratoires virales, ce qui prédisposerait aux infections respiratoires bactériennes (Figure 10). Ainsi une étude danoise (72) a montré l'acquisition chez des patients auparavant non colonisés de *Pa* à la suite d'infections respiratoires hivernales.

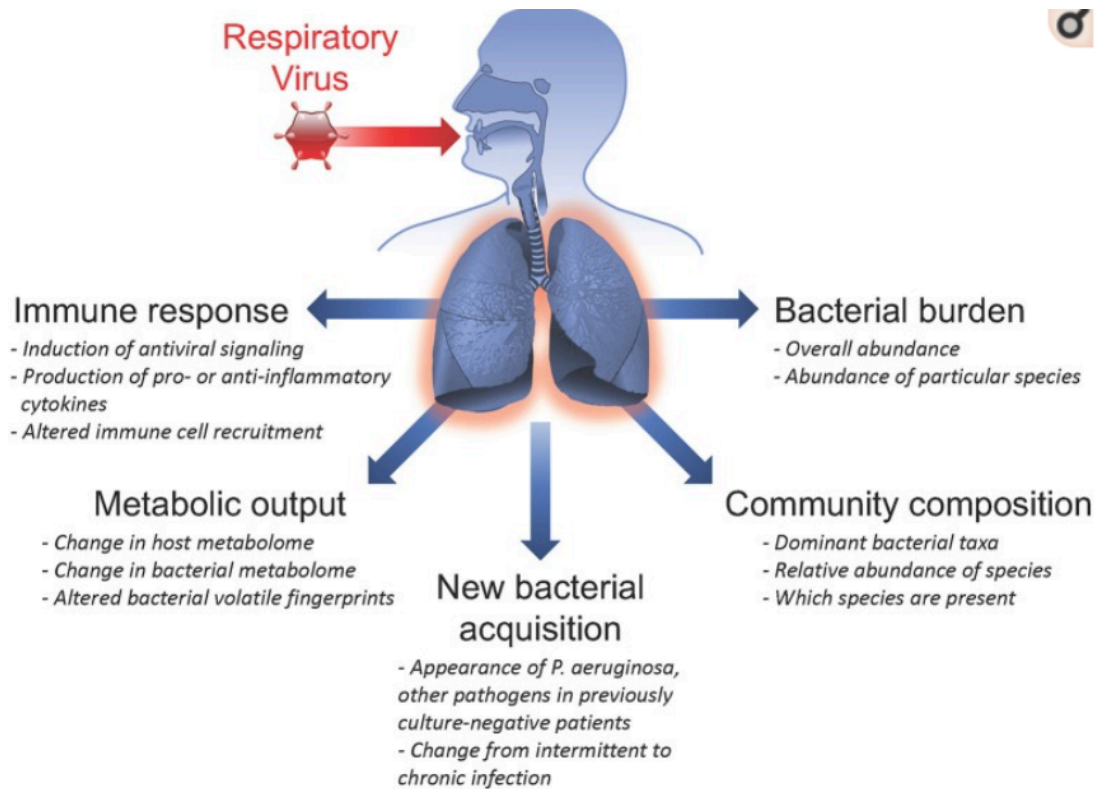


Figure 10: Conséquences des infections virales au niveau respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose selon Kiedrowski et al 2018

#### I.1.5.1.4.8. Éléments fongiques

Le nombre d'espèces fongiques décrites dans la mucoviscidose et leur prévalence augmentent d'années en années du fait d'une amélioration des techniques de cultures et l'utilisation de diagnostics moléculaires (figure 11).

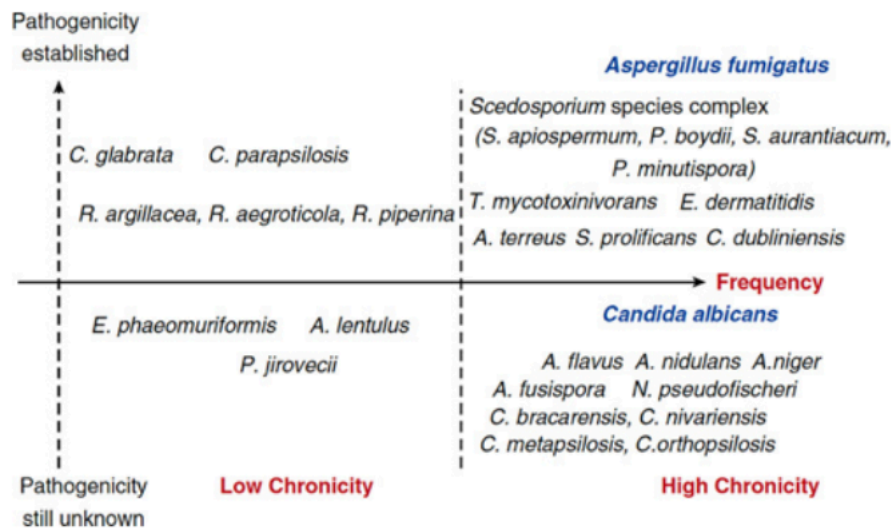


Figure 11: Champignons isolés dans la mucoviscidose par pathogénicité et chronicité selon Tracy et al. 2018

Selon plusieurs études européennes et américaines, les champignons les plus fréquemment isolés chez les patients atteints de mucoviscidose sont *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium spp* et *Exophilia dermatitidis* (73). Ces souches fongiques sont le plus souvent retrouvées chez les patients présentant des fonctions respiratoires altérées ainsi que chez les patients sous antibiothérapie de longue durée aussi bien orale qu'inhalée. Le rôle de la corticothérapie inhalée dans leur apparition reste encore débattu.

La colonisation fongique fait suite à la colonisation bactérienne puisqu'en moyenne *Aspergillus fumigatus* apparaît à l'âge de 12,3 ans. Les atteintes fongiques sont souvent responsables d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ou mycose pulmonaire broncho-allergique chez les souches non aspergillaire. *Exophilia dermatitidis* peut quant à lui être responsable de pneumopathie (74).

#### I.1.5.1.4.9. Mycobactéries non tuberculeuses

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des bactéries ubiquitaires de l'environnement (sols, eaux, plantes, animaux) récemment apparues comme d'importants pathogènes dans la mucoviscidose. Au cours des vingt dernières années, l'incidence de ces bactéries augmente dans le monde passant de 3,3 à 22,6% (75). Ces chiffres sont d'autant plus sous-estimés que les mycobactéries non tuberculeuses sont souvent confondues avec *Mycobacterium tuberculosis* dans les pays en développement ne disposant pas des techniques d'identification nécessaire (76).

Les mycobactéries non tuberculeuses les plus fréquemment identifiées dans la mucoviscidose sont *M. avium complex* et *M. abscessus complex*. La colonisation par ces mycobactéries est corrélée à l'âge dans la mucoviscidose avec une prévalence de 10% chez



les enfants, augmentant à 30% des adultes de plus de 40 ans. *M. avium complex* est le plus souvent retrouvée chez les patients de plus de 25 ans, alors que *M. abscessus complex* est isolée à n'importe quel âge mais en particulier chez les patients les plus jeunes et chez ceux avec des fonctions respiratoires altérées (77).

Il existe plusieurs raisons possibles à l'augmentation de la prévalence de MNT chez les patients atteints de mucoviscidose notamment l'augmentation de l'exposition environnementale à ces bactéries via un réchauffement des températures et, l'augmentation des traitements antibiotiques créant des niches favorables à leur développement (78).

L'impact clinique de la colonisation à MNT reste pour le moment discuté, certaines études retrouvant un déclin de la fonction respiratoire (79) non observé par d'autres (49). La décision de mise en route d'un traitement est complexe, celui-ci étant en effet prolongé sur plusieurs mois et associant plusieurs antibiothérapies.

### **I.1.5.2. Atteinte digestive**

#### **I.1.5.2.1. Atteinte pancréatique**

Comme décrit précédemment, la dysfonction du canal CFTR est responsable au niveau du pancréas de la production d'un suc pancréatique pauvre en bicarbonates et en eau, qui formera des obstacles sur les canaux biliaires entraînant sur le long terme l'atrophie et la fibrose de la glande pancréatique responsables d'une insuffisance pancréatique. Celle-ci est d'abord exocrine puis progressivement endocrine (80).

Environ 85% de la population atteinte de mucoviscidose est insuffisante pancréatique avant l'âge d'un an. Le statut pancréatique est lié aux mutations du gène *cftr* : les patients porteurs de mutations sévère du gène *cftr* (classe I, II, III et VI) ont une insuffisance pancréatique précoce, le plus souvent de naissance, alors que les porteurs de mutations plus modérées (classe IV et V) sont souvent initialement suffisants pancréatiques mais leur fonction pancréatique peut se détériorer avec le temps. Plus de 50% des adultes atteints de mucoviscidose développeront un diabète.

L'insuffisance pancréatique exocrine se manifeste par des douleurs abdominales, une maldigestion et une malabsorption ainsi qu'une stéatorrhée. Les premiers signes cliniques apparaissent quand 98% de la fonction exocrine est détruite. Cette insuffisance exocrine est responsable de dénutrition et de carence en vitamines liposolubles A, D, E et K. Le diagnostic est basé le plus souvent sur le dosage de l'élastase fécale : cette enzyme non dégradée dans les selles est le reflet de l'activité protéolytique fécale d'origine pancréatique et donc de l'activité exocrine. Elle n'est pas modifiée par la prise d'enzymothérapie substitutive. Un taux d'élastase fécale inférieur à 200 µg/g de selles révèle l'insuffisance pancréatique exocrine. Des faux positifs sont observés en cas des selles liquides.

Chez les patients présentant des formes atténuées de la maladie, la fonction pancréatique exocrine peut être conservée mais des poussées de pancréatite aiguë sont fréquentes, en particulier chez le jeune adulte.

#### **I.1.5.2.2. Atteinte intestinale**

De même que dans de nombreuses autres parties du corps, au niveau intestinal, le mucus est également déshydraté ce qui a pour conséquence d'altérer ses propriétés lubrifiantes et entraîne donc une obstruction. Divers tableaux découlent de cette obstruction.

##### **I.1.5.2.2.1. L'iléus méconial**

Souvent une des premières manifestations de la mucoviscidose, il survient chez environ 20% des patients. Il se présente sous deux formes : l'iléus méconial simple où le méconium (excréments accumulés dans les intestins du fœtus des mammifères durant la gestation et constituant les premières selles du nouveau-né dans les premiers jours de vie) obstrue l'iléon terminal et l'intestin grêle jusqu'à l'occlusion ; et, l'iléus méconial compliqué où en plus de l'occlusion peut apparaître un volvulus prénatal ou une nécrose secondaire à l'ischémie avec péritonite.

L'iléus méconial est le plus souvent associé aux mutations de classe I à III. Avec les avancées de l'imagerie, le diagnostic peut être anténatal devant la présence d'intestins hyperéchogènes à l'échographie. La présentation classique est celle d'une occlusion intestinale apparaissant quelques heures à quelques jours après la naissance avec des vomissements bilieux lors des biberons, plus ou moins associés à une distension abdominale. La prise en charge pour les formes simples consiste en des lavements réguliers de solution hyperosmolaire, et dans les cas compliqués en une prise en charge chirurgicale (81).

##### **I.1.5.2.2.2. Le syndrome d'obstruction intestinale distale**

Complication fréquente de la mucoviscidose, sa prévalence est estimée de 5 à 12 épisodes pour 1000 enfants par an, ces chiffres sont plus importants encore chez les adultes. Il s'agit d'une accumulation de selles et mucus déshydraté au niveau du caecum et de l'iléon terminale. Ce tableau est couramment rencontré chez les patients avec une insuffisance pancréatique et un génotype sévère, ainsi que chez les patients ayant présenté un antécédent d'iléus méconial. Il est favorisé par la déshydratation.

Le syndrome d'obstruction intestinale distale peut se présenter soit de manière aiguë par une occlusion intestinale, soit de manière subaiguë par des douleurs abdominales intermittentes généralement associées à une distension abdominale. Les patients présentent souvent une masse palpable en fosse iliaque droite, visible en échographie.

Le traitement repose sur la réhydratation associée à un traitement laxatif ou des lavements (82). Le diagnostic différentiel du syndrome d'obstruction distale est la constipation qui touche plus de 70% des patients après 30 ans (83).

#### **I.1.5.2.2.3. Pathologie appendiculaire**

La mucocèle appendiculaire est due à l'obstruction de l'appendice par un mucus épais, le tableau clinique est celui de douleurs abdominales récurrentes associées à une masse en fosse iliaque droite en l'absence de signes inflammatoires clinico-biologique. Le diagnostic n'est pas facile en raison de la similarité des symptômes avec le syndrome d'obstruction intestinale distale. L'appendicectomie doit être associée à l'ablation d'une collerette caecale pour éviter les récives.

#### **I.1.5.2.3. Atteintes hépatobiliaires**

Les mutations du gène *cftf* induisent un large spectre d'anomalies hépatobiliaires, responsables d'une mortalité importante (84). La lésion histologique typique du foie est celle de cirrhose biliaire focale pouvant évoluer le plus souvent vers le développement d'une cirrhose multi lobulaire. Cette cirrhose peut apparaître très tôt dès l'âge de 10 ans (85) et se compliquer à plus ou moins court terme d'hypertension portale avec saignements digestifs, malnutrition et ascite. Les complications hépatiques sont la troisième cause de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose mais ne comptent que pour 2 à 3% des décès annuels.

Il est également décrit des anomalies du bilan hépatique à type de cytolysse ou cholestase. Une dilatation des voies biliaires intra-hépatique n'est pas exceptionnelle. La vésicule biliaire est fréquemment atrophique et la présence de lithiases vésiculaires augmente avec l'âge ; des cholécystectomies à froid sont souvent effectuées afin de prévenir tout épisode de cholécystite durant les périodes d'exacerbation.

#### **I.1.5.2.4. Reflux gastro-œsophagien**

Autre complication fréquente de la mucoviscidose, le reflux gastro-œsophagien (RGO) a été détecté dans certaines études chez 67% des patients pédiatriques et 87% des patients adultes (86). Il s'agit dans la très grande majorité des cas d'un reflux acide.

Il existe de multiples étiologies à ce reflux : une vidange gastrique ralentie chez les patients atteints de mucoviscidose, une relaxation inappropriée du sphincter inférieur de l'œsophage, la présence de hernie hiatale (environ 17% des enfants et 30% des adultes) elle-même liée à la toux chronique et pouvant l'aggraver, une alimentation riche en graisse comme préconisée chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique, les séances de kinésithérapie respiratoire et la prise de certains médicaments comme le salbutamol (agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergique) qui entraînent une relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage.

Ce reflux est responsable chez les patients pédiatriques d'un retard de croissance staturo-pondéral. Chez les adultes, il peut entraîner une dénutrition. La prise en charge du reflux consiste en des mesures hygiéno-diététiques, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons qui ne corrige que les reflux acides et, en dernier recours devant des RGO persistant une fundoplicature peut être envisagée notamment en cas de projet de greffe pulmonaire car le RGO est responsable de dysfonction chronique du greffon.

Les complications du RGO sont, au plan digestif, une augmentation du risque de cancer de l'œsophage. Au plan pulmonaire, la littérature est discordante, certaines études (87) retrouvant une association entre la présence d'un reflux non traité et d'une fonction respiratoire altérée ainsi qu'avec une acquisition précoce de *Pa* et *Sa*. D'autres études (88) montrant au contraire que le traitement du reflux par inhibiteurs de la pompe à protons pouvait être responsable d'exacerbations précoces et fréquentes de la mucoviscidose.

#### **I.1.5.2.5. Atteinte nutritionnelle**

La fréquence des troubles nutritionnels augmente avec l'âge, ils sont la conséquence de la maldigestion des graisses alimentaires liée à l'insuffisance pancréatique exocrine mais également d'un appétit diminué et de l'augmentation des besoins énergétiques dans le cadre de l'inflammation bronchique chronique (89).

La malabsorption secondaire à l'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une carence en acide gras essentiels, en vitamines liposolubles (A, D, E,) ainsi qu'en acides aminés (taurine) et oligoéléments (fer, zinc, sélénium). Le déficit en vitamine K s'observe lors d'atteinte hépatique cholestéatique.

#### **I.1.5.3. Atteinte oto-rhino-laryngologique**

La prévalence des pathologies rhino-sinusienne est importante chez les patients atteints de mucoviscidose. Leur prise en charge est importante car elles impactent la qualité de vie et sont de possibles portes d'entrées pour les infections pulmonaires (90). L'atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL) se manifeste principalement par une rhinosinusite chronique qui n'est pas toujours symptomatique. La polypose nasale est présente à tous les âges. Chez les adultes, 63% des patients seraient atteints de rhinosinusite et 25% présenteraient des polypes nasaux.

Les patients sont également régulièrement suivis par les équipes d'ORL avec des audiogrammes réguliers devant le risque d'ototoxicité possible des antibiothérapies (Aminosides, Azithromycine).

#### **I.1.5.4. Atteinte rhumatologique**

Les carences vitaminiques ont un retentissement avec au niveau osseux une déminéralisation osseuse pouvant se compliquer d'ostéoporose et fractures (91). Les manifestations articulaires de la mucoviscidose regroupent les arthropathies de la

mucoviscidose dont la fréquence est estimée entre 2 et 8,5% qui sont de véritables arthrites répondant bien aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ; sont également décrit l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique chez 2 à 7% des malades ainsi que les arthropathies sous quinolones (92).

#### **I.1.5.5. Atteinte génitale**

La puberté est souvent retardée dans les deux sexes, on observe :

- Chez les hommes : Les hommes sont stériles à plus de 95% des cas en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents, des vésicules séminales, du corps et de la queue de l'épididyme. Cependant la spermatogenèse est active et les testicules sont normaux. En cas de désir d'enfant, le recours à la procréation médicalement assistée est nécessaire avec extraction chirurgicale des spermatozoïdes. Un bilan de fertilité et un dépistage des mutations du gène *cftr* chez la conjointe doivent être réalisés (93).
- Chez les femmes : Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital. La fertilité est néanmoins diminuée en raison de modifications de la glaire cervicale qui est épaissie et pauvre en eau gênant ainsi la pénétration du sperme dans le col de l'utérus. Tout désir de grossesse passe par une évaluation des états respiratoire et nutritionnel de la patiente, ainsi qu'une discussion avec un médecin spécialisé. Une analyse génétique du conjoint est conseillée (94).

#### **I.1.5.6. Autres atteintes**

- En raison du dysfonctionnement du canal CFTR, la sueur des malades est riche en chlorure de sodium et en eau, une forte exposition à la chaleur peut donc entraîner une déshydratation (95), tout comme les efforts physiques intenses.
- Des myocardopathies par fibrose myocardique ont été décrites chez le nourrisson, à l'âge adulte les manifestations cardiaques sont secondaires à l'atteinte respiratoire.
- On note de fréquentes dépressions et épisodes d'anxiété chez les patients adultes atteints de mucoviscidose (96).
- Depuis plusieurs années, il est décrit des néphropathies chez les patients atteints de mucoviscidose, diverses étiologies y sont associées : les complications du diabète chez des patients qui, grâce aux progrès de la prise en charge, vieillissent. On note également des origines iatrogéniques secondaires aux prises répétées d'aminosides ou encore d'anticalcineurines chez les patients greffés. Les malades présentent également plus de calculs rénaux du fait de la malabsorption (97).

- Il est également décrit de nombreuses réactions allergiques chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment aux antibiotiques (98) ce qui peut être problématique lors du traitement d'exacerbations.
- Enfin, il est décrit un risque augmenté de cancer digestif, de leucémie lymphoïde et de cancer testiculaire (99).

## **I.1.6. Traitements de la Mucoviscidose**

### **I.1.6.1. Organisation du système de soins**

Une fois le diagnostic posé, les patients sont pris en charge dans un des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) le plus proche de leur domicile. Il existe 47 CRCM sur le territoire Français, répartis en fonction des files actives de patients en centre pédiatrique, adulte ou mixte (100). Ces CRCM ont été créés au début des années 2000 (13). Il s'agit de centres de compétences (équipe pluridisciplinaire médicale, infirmière coordinatrice, kinésithérapeute, diététicienne, assistante sociale et psychologue), avec des locaux hospitaliers ouverts 24/24, un plateau technique et un seuil d'activité (minimum de 50 patients suivis). Ils sont un label obtenu par agrément ministériel.

Le CRCM fonctionne en réseau, d'une part, avec d'autres services hospitaliers (pour le diabète, la prise en charge de l'ostéoporose, la reproduction, la transplantation pulmonaire etc..) et, d'autre part, avec l'équipe médicale de ville (médecins traitant et équipe paramédicale).

Le suivi doit être régulier ; dans le cas du dépistage néonatal, le suivi est mensuel jusqu'à 6 mois de vie, puis tous les deux mois jusqu'à 1 an et enfin trimestriel après un an. Chez les adultes, le rythme est également d'une consultation tous les 3 mois en l'absence de complication. Les patients sont hospitalisés en cas d'exacerbation respiratoire, de complications ou lorsque les cures d'antibiotiques ne sont pas réalisables au domicile.

### **I.1.6.2. Éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage s'adressant aux patients selon leur âge et à leur famille. C'est un processus continu, intégré aux soins, centré sur le patient et favorisant son autonomie (100). Elle participe à l'amélioration de la santé du patient et de sa qualité de vie. Depuis 2009, l'ETP est considéré comme un droit pour tous les patients atteints de maladie chronique ; les programmes sont autorisés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) soumis à des autoévaluations annuelles et à une évaluation quadriennale, conditionnant leur renouvellement.

L'ETP peut être proposée à n'importe quel âge dès le diagnostic, et est généralement poursuivie toute la vie. Elle se déroule en 4 étapes : le diagnostic éducatif, le programme personnalisé, la mise en œuvre de séances et l'évaluation. Elle nécessite un temps spécialement dédié et est généralement réalisée par les membres de l'équipe pluridisciplinaire du CRCM qui y sont formés : les séances sont individuelles ou collectives. Ces séances sont le plus souvent appréciées des patients et famille (101). Ces programmes d'éducation thérapeutique sont aussi une aide dans les étapes difficiles de la mucoviscidose notamment l'adolescence, où le patient jusque-là dépendant de son entourage pour les soins commence à s'autonomiser et où peut apparaître une non-observance au traitement; de même pour la période de transition entre le CRCM pédiatrique et adulte (102,103).

### **I.1.6.3. Prise en charge respiratoire**

Le rôle des infections broncho-pulmonaires dans la morbidité et mortalité de la mucoviscidose étant bien établi, les traitements à visée respiratoire se sont développés et reposent sur la kinésithérapie respiratoire quotidienne, la réhabilitation respiratoire, les fluidifiants bronchiques, les bronchodilatateurs, la corticothérapie inhalée, l'antibiothérapie et l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive. La greffe pulmonaire est envisagée en dernier recours.

#### **I.1.6.3.1. Kinésithérapie**

La kinésithérapie est une thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose (100). Elle comporte deux axes :

Tout d'abord la kinésithérapie à visée respiratoire est initiée dès le diagnostic avec une fréquence progressivement croissante pour atteindre un rythme quotidien. Elle est idéalement effectuée de manière pluri-hebdomadaire par un kinésithérapeute et par le patient lui-même (auto-drainage) quotidiennement. Elle permet la mobilisation et l'évacuation des sécrétions bronchiques, l'entretien de la synergie et de l'efficacité des muscles ventilatoires et le recrutement des surfaces d'échanges. La kinésithérapie peut être manuelle (accélération du flux expiratoire) ou s'aider de techniques instrumentales (appareils de spiromètre incitative, sangles thoraciques et/ou abdominales, flutter, appareils générant une pression expiratoire positive et VNI) qui seront bénéfiques en cas d'encombrement distal, de fatigabilité musculaire, ou de distension thoracique majeure. Les séances sont précédées d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique réalisée immédiatement avant, ou de RhDNase effectué dans les 1 à 12 heures précédant la séance.

L'autre axe majeur de la kinésithérapie est musculo-squelettique ; ciblant la prévention et le traitement des troubles musculo squelettiques engendrés par la maladie respiratoire (cyphose dorsale majorée, enroulement des épaules, déformation thoracique, déconditionnement musculaire, désadaptation à l'effort, contractures musculaires).

Le kinésithérapeute est un acteur de santé majeur dans le réseau ville-hôpital en permettant le lien (avec l'accord du patient) avec le CRCM afin d'alerter de toute aggravation de l'état du patient. Il favorise l'autonomie du patient en le formant aux techniques d'auto-drainage afin que celui-ci puisse réaliser ses séances à domicile et bénéficier d'une plus grande souplesse dans sa vie quotidienne (scolarité, horaire de bureau, vacances). Depuis le décret 2016-1990 du 30 décembre 2016 paru au Journal Officiel, le kinésithérapeute est également un acteur de la vie sportive du patient ayant désormais le droit de prescrire une activité physique, qui favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires.

### **I.1.6.3.2. Antibiothérapie**

Comme décrit précédemment, la mucoviscidose se caractérise par la répétition d'infections bronchique bactériennes, survenant précocement et pouvant trouver leur origine dans les voies aériennes supérieures. L'infection est initialement aiguë avec une possibilité d'éradiquer les bactéries, puis devient le plus souvent chronique avec persistance de bactéries malgré les traitements antibiotiques.

Le dépistage est réalisé sur les sécrétions des voies aériennes, les techniques de recueil sont le plus souvent par expectoration spontanée de préférence après une séance de kinésithérapie. Chez les patient non sécrétant, le recueil se fait systématiquement après séance de kinésithérapie par aspiration d'un crachat ou écouvillonnage (100).

Les prélèvements sont réalisés de manière systématique à chaque consultation (au minimum une fois par trimestre) et lors de chaque dégradation respiratoire, avec une recherche bactérienne et mycologique systématique. La recherche de mycobactéries atypiques est quant à elle réalisée au moins une fois par an. Les prélèvements doivent être identifiés comme ceux issus de patients atteints de mucoviscidose afin d'appliquer les recommandations spécifiques à l'identification de bactéries particulières de la mucoviscidose.

Selon l'European Cystic Fibrosis Society, il existe 3 stades d'infections :

- La primo-infection ou primo-colonisation: il s'agit de la première découverte de la bactérie.
- Les infections intermittentes correspondent à des éradications transitoires dont la durée est variable mais inférieure à 6 mois.
- Les infections ou colonisations chroniques correspondent à l'impossibilité d'éradication et se définissent par la présence du germe sur plus de 50% des ECBC pendant au moins 12 mois avec au minimum 4 ECBC réalisés dans l'année.

#### **I.1.6.3.2.1. Antibiothérapie des infections par *Pseudomonas Aeruginosa***

*Pa* est détecté en microbiologie dès le seuil de  $10^2$  UFC/ml du fait de sa pathogénicité prouvée, il est systématiquement traité. Selon le Plan national de soins français de 2017, les antibiotiques utilisables sont les suivants :



- Par voie intra-veineuse: les bêta-lactamines associées ou non à un inhibiteur enzymatique bactérien tels que la ceftazidime, les carbapénèmes (méro-pénème), l'association piperacilline-tazobactam. Sont utilisables également les aminosides ainsi que les antibiotiques d'exception comme la colistine et le doripenem. Les nouvelles associations ceftazidime-avibactam ou encore ceftolozane-tazobactam sont réservées au traitement des *Pa* pan-résistant.
- Par voie inhalée: la tobramycine pour les plus de 6 ans, la colistine et l'aztréonam-lysine.
- Par voie orale : la ciprofloxacine est le seul antibiotique par voie orale prescrit à la dose de 30 mg/kg jusqu'à 750 mg x2/j.

Les grandes modalités thérapeutiques sont les suivantes (100) :

- Pour les primo-colonisation : celles-ci sont systématiquement traitées. Une nouvelle infection survenant après au moins un an d'éradication est prise en charge comme une nouvelle primo-infection. Le traitement proposé peut être soit une bithérapie intra-veineuse associant bêta-lactamines et aminosides pendant 14 jours, soit une antibiothérapie par voie inhalée associée à un traitement ciprofloxacine per-os. Le choix des modalités thérapeutiques reste à l'appréciation du clinicien et un ECBC de contrôle est réalisé en fin de traitement. Au décours, il n'existe pas de recommandation sur la poursuite ou non du traitement inhalé de façon prolongé. En cas d'échec du traitement inhalé, un traitement intra-veineux sera proposé.
- Pour les infections intermittentes, les modalités thérapeutiques varient selon la présentation clinique, le retentissement fonctionnel et les antibiogrammes.
- Pour les infections chroniques, les exacerbations de la maladie attribuées à *Pa* relèvent généralement d'une bithérapie intra-veineuse de 14 jours ou plus, les antibiotiques sont alors choisis en fonction de l'historique des antibiothérapies antérieures ayant entraîné une amélioration de l'état général et de l'antibiogramme s'il est disponible. Un traitement prolongé inhalé est proposé au long cours pour contenir la charge bactérienne.

#### **1.1.6.3.2.2. Antibiothérapie des infections à *Staphylococcus aureus***

D'après le plan national de soins (100), les traitements antibiotiques utilisés sont essentiellement oraux et fonction de l'antibiogramme. Les principales molécules sont l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique en cas de SAMS, le sulfaméthoxazole/triméthoprime, l'acide fusidique, la rifampicine, les cyclines, le linézolide en cas de SARM.

D'apparition précoce, il n'y pas de recommandations pour un traitement précoce du portage de SAMS. Concernant les SARM qui sont de possibles facteurs d'aggravation de la maladie, un traitement par bithérapie orale prolongée tel que rifampicine/fucidine pendant 3 mois peut être proposé. Les exacerbations à *Sa* relèvent le plus souvent d'un traitement oral, cependant en cas d'exacerbation sévère le recours à un traitement intraveineux de 14 jours est possible avec une bithérapie comportant un aminoside.

#### **I.1.6.3.2.3. Antibiothérapie des infections à *Stenotrophomonas maltophilia***

Le traitement de choix utilisé contre *Sm* est l'association de sulfaméthoxazole/triméthoprime, cependant les résistances acquises à cet antibiotique se développent. Les autres molécules actives contre ce germe sont l'association de ticarcilline-acide clavulanique et les fluoroquinolones (104).

#### **I.1.6.3.2.4. Antibiothérapie des infections à *Burkholderia cepacia complex***

*Bcc* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques : Colistine, Aminosides et quinolones notamment. Le traitement des infections nécessite alors une bi voir trithérapie intraveineuses associant le plus souvent le Méropénem et sulfaméthoxazole/triméthoprime (104).

#### **I.1.6.3.3. Autres traitements respiratoires**

##### **I.1.6.3.3.1. Aérosolthérapie à visée bronchique**

Selon le registre français de la mucoviscidose (29), 79% des patients bénéficient d'une aérosolthérapie. Il existe trois grands types d'aérosols : les nébuliseurs, les inhalateurs à poudre sèche et les aérosols doseurs pressurisés. Le procédé de nébulisation consiste en la transformation d'une solution en une suspension de particules de tailles appropriées au dépôt pulmonaire et chargées en substances médicamenteuses. Le but est de déposer par voie respiratoire sur l'appareil bronchique des molécules thérapeutiques (108) :

- Les mucolytiques :
  - Le sérum salé hypertonique (SSH) à 7% permet de réduire la viscosité du mucus ainsi que l'élasticité des sécrétions ce qui a pour effet d'améliorer la clairance mucociliaire. Sur une courte période, l'utilisation du SSH permet une amélioration modérée du VEMS (110). Les effets secondaires du traitement sont assez nombreux : bronchospasme, toux, oppression thoracique... et sont responsables de 10% d'arrêt du traitement.
  - La désoxyribonucléase recombinante humaine (RhDNase), commercialisés en France depuis la fin des années 1990 sous le nom de Pulmozyme® est une enzyme qui permet la lyse des squelettes nucléiques des polynucléaires et des bactéries et diminue ainsi la quantité de mucus et sa viscosité. Ce médicament améliore le VEMS et réduit le nombre d'infections et hospitalisation chez les plus de 5 ans (111).

- Des antibiotiques inhalés utilisés dans la prise en charge des colonisations bronchiques chroniques à *Pa*, en cycle de 28 jours :
  - L'aztréonam : appartenant à la classe des bêtalactamines.
  - Le colistiméthate de sodium: prodrogue de la colistine, antibiotique polypeptidique cyclique appartenant à la famille des polymyxines.
  - La tobramycine: antibiotique de la famille des aminosides.
- Des bronchodilatateurs : en majorité des bêta-2-mimétiques utilisés en cas de symptômes d'asthme ou en prévention des épisodes de bronchoconstriction secondaire à l'utilisation d'antibiotiques en poudres sèches inhalés, parfois des anticholinergiques en cas de distension.
- Des corticoïdes: Ils ne sont pas recommandés chez tous les patients (109).

Dans la mucoviscidose, on utilise un nébuliseur à tamis l' e-Flow rapid® qui permet des nébulisation en quelques minutes (105) ; cet appareil comporte quand même des risques infectieux avec de fréquentes colonisations notamment à *Pa* (106,107). L'ensemble du nébuliseur dont le tamis générateur d'aérosols doit être nettoyé juste après chaque utilisation dans de l'eau chaude avec un peu de produit vaisselle, puis désinfecté au minimum une fois par jour au moyen d'un désinfecteur thermique, ou dans l'eau distillée en ébullition ou encore par désinfection chimique avec des ammonium quaternaire. L'objectif majeur est ainsi de diminuer le risque de colonisations du dispositif par des microorganismes. Ces contraintes pluriquotidiennes rendent parfois difficile l'adhésion aux soins.

Des inhalateurs de poudre sèche, utilisés de longue date pour le dépôt bronchique des corticoïdes et des bronchodilatateurs, ont fait leur apparition pour l'administration de la tobramycine et colimycine, révolutionnant ainsi l'observance en effaçant les contraintes du nettoyage et de la désinfection quotidienne.

#### **I.1.6.3.3.2. Azithromycine**

L'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, est utilisée depuis de nombreuses années dans la mucoviscidose pour ses propriétés anti-inflammatoire. Les études initiales (112) relataient que son usage permettait chez les patients colonisés chroniques par *Pa* de diminuer le risque d'exacerbation et le déclin de la fonction ventilatoire.

Des études plus récentes montraient qu'au-delà d'une année, ses effets étaient moins visibles (113) et que son usage au long cours pouvait induire l'émergence de pathogènes résistants dont des SARM.

#### **I.1.6.3.3.3. Oxygénothérapie et ventilation non invasive**

L'évolution de la maladie entraîne une dégradation de la fonction pulmonaire qui peut être responsable d'une hypoxie. Dans ce cas-là une oxygénothérapie peut être nécessaire. On distingue l'oxygénothérapie de longue durée ( $\geq 15\text{h/j}$ ) prescrite chez les patients insuffisants respiratoires chroniques (définition chez les patients mucoviscidose : une  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg en air ambiant à distance de toute exacerbation) de l'oxygénothérapie à court terme qui peut être prescrite lors d'une exacerbation.

En cas d'apparition d'une hypoventilation alvéolaire se discutera l'introduction d'une ventilation non invasive, également très utilisée pour le drainage bronchique lors de séances de kinésithérapie respiratoire (114).

#### **I.1.6.3.3.4. Transplantation pulmonaire**

Ultime pallier dans la prise en charge dans la mucoviscidose, elle est encore trop peu proposée aux patients (115). Le pronostic des malades transplantés pour mucoviscidose est en perpétuelle amélioration (92). En 2017, il a été réalisé 378 greffes pulmonaires en France, 38 mono-pulmonaire et 340 bi-pulmonaires (117). La survie à un an est meilleure chez les patients atteints de mucoviscidose que dans les autres pathologie (82,2% contre 76,2% dans la BPCO-emphysème). A 5 ans, 63,1% des patients sont encore en vie. Selon le registre de la mucoviscidose de 2017, 89 patients ont été greffés pulmonaires : 84 ont bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaires, 2 d'une transplantation mono-pulmonaire et 3 d'une transplantation conjointe bi-pulmonaires et foie.

La consultation de transplantation est à envisager chez les patients avec une maladie évoluée mais non terminale afin de laisser le temps au patient d'envisager un éventuel projet de greffe et les contraintes qui s'y rattachent.

Les dernières recommandations européennes (116) préconisent de réaliser une consultation de transplantation chez les patients présentant un VEMS inférieur ou égal à 30%, chez les patients présentant une aggravation rapide de leur état avec de fréquentes exacerbations non améliorées par différentes cures d'antibiothérapie intraveineuse ; ou encore les patients sous oxygénothérapie et ceux présentant une hypercapnie.

Il est à noter que les patients colonisés de manière chronique à *Burkholderia cenocepacia* et *Mycobacterium abscessus* ne sont souvent pas transplantés du fait de la difficulté d'éradication de ces bactéries et des complications post-transplantations qu'elles engendrent.

#### **I.1.6.4. Prise en charge digestive**

##### **I.1.6.4.1. Traitement de l'atteinte pancréatique**

Le traitement de l'insuffisance pancréatite exocrine est basé sur l'utilisation par voie orale des extraits pancréatiques et sur la supplémentation vitaminique (118). L'apparition d'extraits pancréatiques en microspores gastro-protégées a permis de faire tolérer à la plupart des patients un régime normal. Une supplémentation en vitamines liposolubles A, D, E et éventuellement K1 est à réaliser en fonction de leurs taux sériques et du dosage du taux de Prothrombine pour la vitamine K. Un apport complémentaire en oligoéléments est parfois nécessaire notamment en fer, zinc, cuivre et magnésium.

Ces supplémentations sont à prendre aux moments des repas afin d'optimiser leur absorption.

Concernant l'atteinte pancréatique endocrine, le traitement de référence reste l'insulinothérapie. L'équilibre des glycémies est un enjeu majeur dans la lutte contre les infections et est parfois difficile à réaliser du fait de l'alimentation enrichie.

##### **I.1.6.4.2. Traitement de l'atteinte hépatique**

En cas d'atteinte hépatique, l'acide ursodésoxycholique administré précocement semble ralentir l'évolution vers la cirrhose. Le traitement de l'hypertension portale fait appel aux scléroses de varices œsophagiennes ainsi qu'aux dérivations porto-cave. En cas de cirrhose sévère une transplantation hépatique peut être discutée.

##### **I.1.6.4.3. Prise en charge nutritionnelle**

Un état nutritionnel optimal est primordial dans la mucoviscidose car il est corrélé à la fonction respiratoire et à la survie des patient (89). Le régime des patients doit être hypercalorique et hyperprotidique et le suivi diététique régulier. En cas de fléchissement de l'état nutritionnel malgré un fractionnement des apports des compléments nutritionnels oraux (CNO) doivent être proposés.

En cas d'échec des techniques précédentes une nutrition entérale est proposée par sonde nasogastrique ou gastrostomie. Le recours à la nutrition parentérale reste exceptionnel du fait d'un risque infectieux majeur.

A noter que pour éviter la déshydratation en cas de forte chaleur un apport hydrique suffisant associé à une supplémentation en sel est préconisé afin d'éviter toute déshydratation.

### **I.1.6.5. Prise en charge de l'atteinte rhumatologique**

La prise en charge de la déminéralisation osseuse passe par des apports suffisants en vitamine D et calcium. En cas d'ostéoporose, un traitement par biphosphonates peut être discuté (89).

### **I.1.6.6. Prise en charge vaccinale**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 (119), il est obligatoire de vacciner tous les enfants (sauf contre-indication médicale reconnue) contre : la Diphtérie, le Tétanos, la Poliomyélite, la Coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* de type b, la Rougeole, les Oreillons, la Rubéole, le Pneumocoque, l'Hépatite B et le Méningocoque C. Chez les patients atteints de mucoviscidose, les patients non vaccinés doivent bénéficier des rattrapages pour les vaccinations citées, il est également recommandé de mettre à jour les vaccinations suivantes afin de prévenir les pathologies entraînant potentiellement une atteinte respiratoire ou hépatique : la Varicelle en cas de sérologie négative et de projet de greffe, la Grippe de manière annuelle et l'hépatite A.

### **I.1.6.7. Réhabilitation respiratoire**

Il s'agit d'un programme encadré par une équipe multi-professionnelle alliant une éducation thérapeutique et un réentraînement à l'effort (100). L'objectif de ces programmes est la prise en charge des conséquences respiratoires et extra-respiratoires de la mucoviscidose, l'apprentissage et l'acquisition de compétences par le patient à optimiser la gestion de sa maladie. L'intérêt de l'activité physique est bien connu sur le pronostic de la mucoviscidose et fait partie de la prise en charge thérapeutique.

La réhabilitation respiratoire s'adresse :

- A tout patient quelque soit son âge, pour l'aider à encrer une activité physique régulière dans son quotidien le plus précocément possible.
- Au patient présentant des symptômes à l'effort (dyspnée, désaturations en oxygène), aux insuffisants respiratoires, au patient en pré ou post-greffe.
- La période d'exacerbation n'est pas une contre-indication à la réhabilitation, mais il faudra adapter l'intensité ou la fréquence des examens prescrits.

Tout projet de réhabilitation est précédé d'une évaluation médicale complète avec examen clinique, EFR, ECBC, Exploration fonctionnelle d'exercice sur cycloergomètre, un test

de marche de 6 minutes, une évaluation par un kinésithérapeute respiratoire, une évaluation nutritionnelle ainsi qu'une évaluation psycho-sociale et professionnelle avec évaluation de la qualité de vie. Chez les patients insuffisants respiratoires, une échocardiographie est réalisée à la recherche d'une hypertension pulmonaire.

L'éducation thérapeutique aborde au cours du séjour de multiples sujets dont : l'hygiène, la ventilation (abdomino-diaphragmatique), la nutrition, l'hydratation et la supplémentation en sel, l'adaptation du régime alimentaire et de la posologie d'insuline chez le diabétique, le bien-être psycho-social. Elle débute par un diagnostic éducatif initial, qui permet de préciser les objectifs attendus de la réhabilitation et du réentraînement à l'effort.

Le réentraînement à l'effort s'adapte à l'âge et à l'état général du patient, les exercices et objectifs à atteindre sont définis avec lui. Des éducateurs sportifs spécialisés en activité physique adaptée (APA) sont formés pour encadrer et stimuler l'activité physique. La poursuite de celle-ci en fin de programme doit être anticipée.

Les programmes ambulatoires réalisés au domicile du patient ou au cabinet du kinésithérapeute doivent être encouragés mais il existe des situations où la réalisation de cette réhabilitation doit se faire en centre dédié : pour le patient n'arrivant pas à mettre en place dans son quotidien les activités physiques suffisantes après la fin d'un programme ambulatoire (d'autant plus si il existe un contexte psychiatrique ou social défavorable), en cas de dénutrition pour surveillance et optimisation des apports, au décours d'une exacerbation ou d'une complication (hémoptysie, pneumothorax) une fois la situation stabilisée afin d'optimiser la reprise de l'activité, en pré ou post transplantation afin d'optimiser l'état musculaire.

Des structures habilitées pour la réhabilitation en mucoviscidose, disposant d'équipes multi-professionnelles formées et qualifiées doivent être identifiées et soutenues, sur l'ensemble du territoire national, afin de répondre aux besoins de tous les patients, à chaque étape de leur parcours de soins.

#### **I.1.6.8. Les nouvelles thérapeutiques**

La connaissance des anomalies moléculaires du gène *cftr* a permis de classer les mutations en fonction de leur impact sur la fonction de la protéine. Cela permet également le développement de traitements visant à corriger les anomalies induites par les mutations, dénommés « modulateurs de CFTR ». Ces modulateurs de CFTR améliorent la fonction des protéines CFTR par différentes approches, le plus souvent après fixation directe à la protéine CFTR.

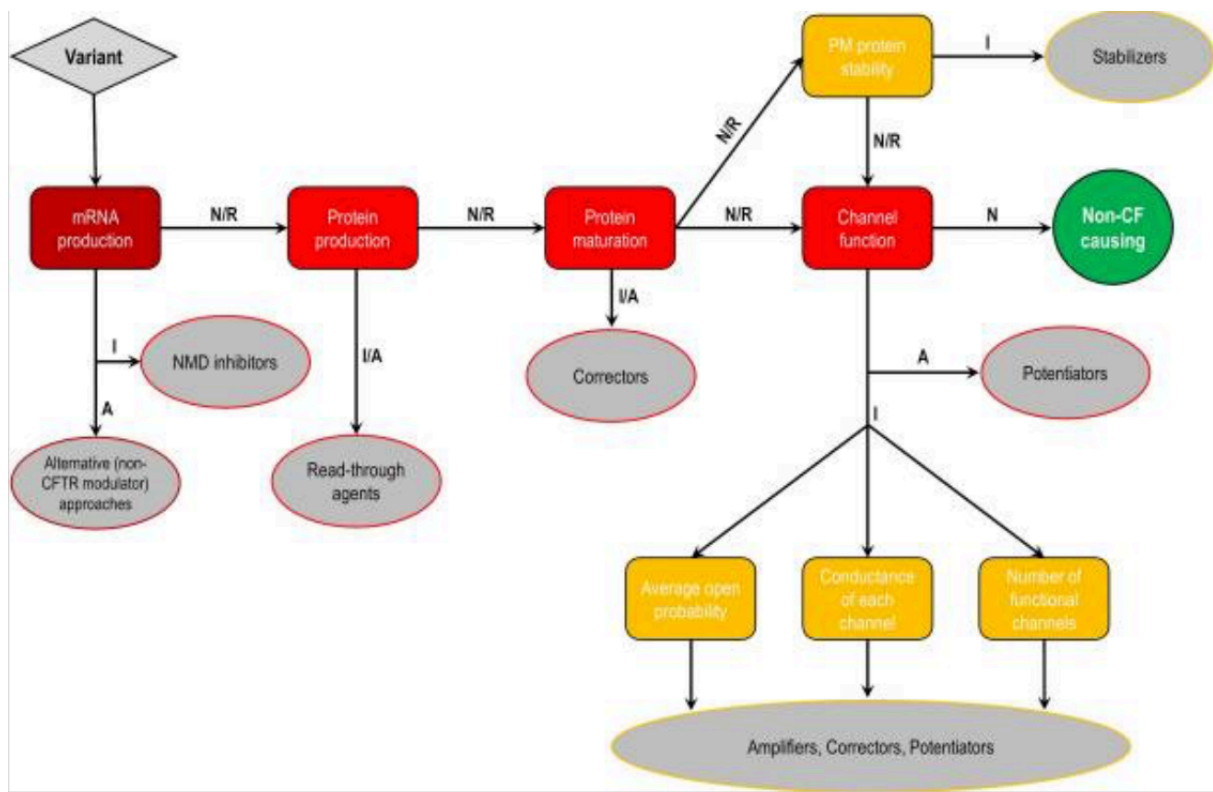


Figure 12: Mécanismes d'action des modulateurs du CFTR. Lopes-Pacheco Front Pharm.2020

On distingue :

- Les potentiateurs : augmentent la probabilité d'ouverture du canal. Surtout utilisés chez les patients présentant des mutations de classe III ou IV. L'IVACAFTOR est le potentiateur majeur de cette classe restaurant partiellement l'activité de CFTR au niveau de l'épithélium bronchique. En 2012, l'IVACAFTOR a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-unis et en Europe pour les patients de plus de 6 ans avec au moins une mutation de type G551D. Les études ont démontré que l'utilisation de ce modulateur permettait de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire, de diminuer le nombre d'exacerbation, d'optimiser le statut nutritionnel et la qualité de vie, ainsi qu'une moindre détection de  $Pa$  (120). Devant de tels résultats, les indications ont été étendues à d'autres mutations de type faux-sens ou délétion dont la DF508. De nouveaux potentiateurs sont en cours de développement.
- Les correcteurs : améliorent le trafic intracellulaire de la protéine vers la membrane cellulaire. La molécule la plus utilisée dans cette classe est le LUMACAFTOR. Malgré des test prometteurs in-vitro, le LUMACAFTOR en mono-thérapie n'a pas démontré d'amélioration de la fonction respiratoire chez les patients porteurs d'une mutation DF508 homozygote lors d'une utilisation en monothérapie dans la vraie vie. En 2015, les agences du médicament européenne et américaine ont validé l'indication de la bi-thérapie LUMACAFTOR/IVACAFTOR chez les patients atteints de la mutation DF508 homozygote malgré des effets modestes sur la réduction du nombre d'exacerbation et d'hospitalisation et un ralentissement modéré de la dégradation de la fonction respiratoire.



Le TEZACAFTOR est un correcteur de seconde génération, qui est associé à l'IVACAFTOR et un autre correcteur récent l'ELEXACAFTOR. Son utilisation entraîne chez les patients DF08 homozygote une amélioration significative du VEMS de 11% et, chez les patients DF508 hétérozygote avec une mutation minimale une amélioration de 14,3%. Cette triple association a été autorisée par l'agence du médicament américaine pour le traitement des patients de plus de 12 ans DF508 hétérozygote. Des études sont en cours pour évaluer son efficacité sur le long terme.

- Les agents de lecture : une partie des mutations du CFTR sont des mutations de type non-sens ou entraînant des anomalies d'épissage ou un décalage du cadre de lecture. Cela a pour conséquence l'absence de synthèse de la protéine CFTR via la production d'un codon STOP prématuré dans l'ARN messager. Les agents de lecture permettent d'outrepasser le codon STOP et de poursuivre la synthèse d'une protéine normale. Ils sont en cours de développement.

- Les amplificateurs : augmentent la quantité de protéine CFTR synthétisée et donc la quantité de substrat pour les modulateurs de CFTR. Le PTI-428/NESOLICAFTOR est le premier amplificateur à être en cours de test clinique. Les essais de phase I et II ont montré une amélioration du VEMS de 8% chez les patients DF508 homozygote. Un essai de phase III devrait débuter dans l'année.

- Les stabilisateurs : améliorent la stabilité de la protéine à la membrane. CAVOSONSTAT le premier stabilisateur à être testé dans des essais cliniques n'a pas démontré d'efficacité sur les tests de phase II en association à un traitement par LUMACAFTOR/IVACAFTOR. Son développement a été arrêté.

La recherche sur les modulateurs du CFTR doit être poursuivie afin d'optimiser les thérapies et développer de nouvelles molécules pour les patients porteurs de mutations rares, très rares ou uniques. Il faut souligner le coût majeur de ces traitements (>250000\$/an/patient) qui reste un verrou important à lever pour l'utilisation large de ces thérapies.

## I.2. Généralités sur *Achromobacter xylosoxidans*

### I.2.1. Introduction

Les bactéries du genre *Achromobacter* sont des bacilles à Gram négatif non fermentaires opportunistes, retrouvés dans les sols et les réservoirs d'eau. Depuis plusieurs années, ces bactéries sont isolées de plus en plus fréquemment dans les ECBC des patients atteints de mucoviscidose mais également parfois retrouvées dans le cadre d'infection nosocomiale ou communautaire extra-respiratoire (121).

Le genre *Achromobacter* appartient à la famille des *Alcaligenaceae* au sein de l'ordre des *Burkholderiales*. Des études de taxonomie polyphasique (phénotypiques, génotypiques, phylogénétiques) ont permis de définir diverses espèces constituant le genre *Achromobacter*. Comme démontré sur la figure 13, il existe au moins 14 espèces appartenant au genre *Achromobacter* (122).

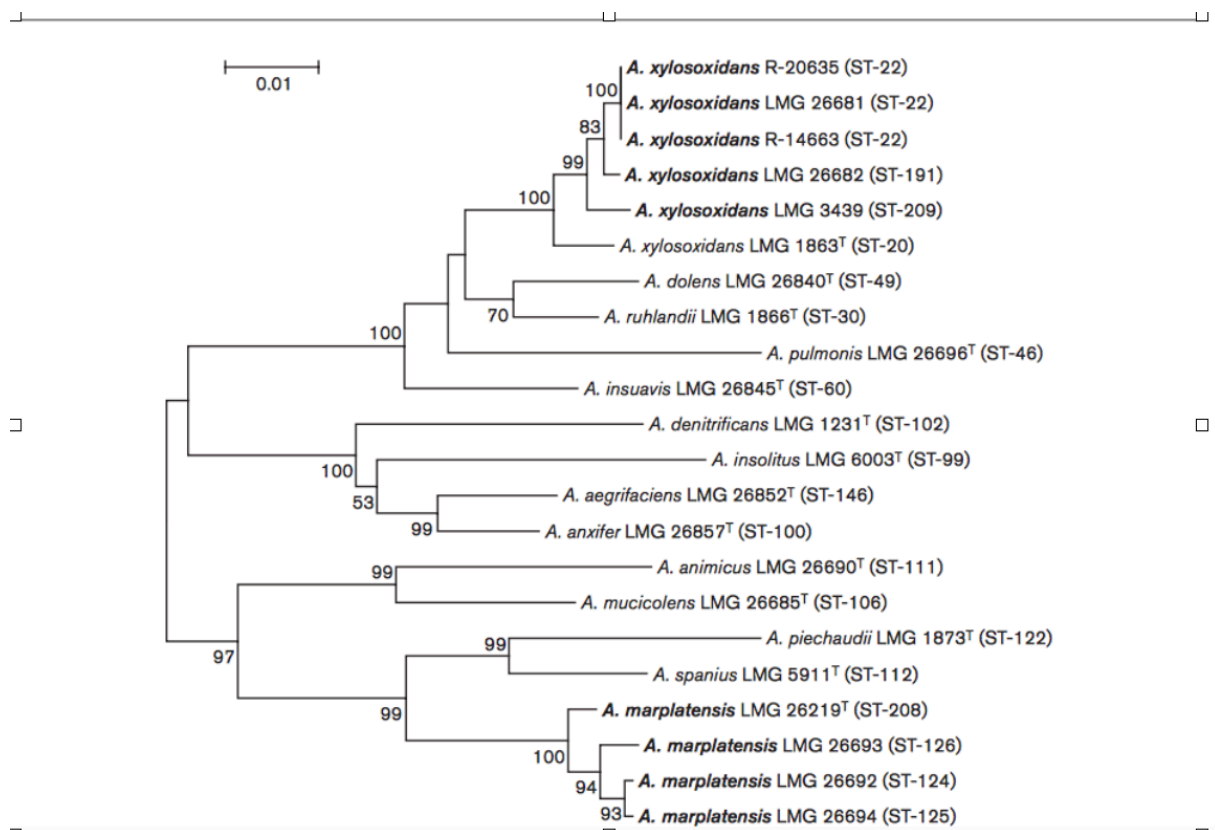


Figure 13: Phylogénie de *Achromobacter xylosoxidans*. Vadamme et al. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2016

Les progrès réalisés par la biologie moléculaires ont permis de démontrer que si *Ax* était le pathogène prépondérant dans les exacerbations de mucoviscidose à *Achromobacter spp*, il n'était pas le seul, et que d'autres germes auparavant identifiés comme *Ax* était en réalité d'autres souches telles que *A.ruhlandii* (123) , *A.insuavis* ou *A.dolens* (124).

### **I.2.2. Épidémiologie d'*Achromobacter xylosoxidans***

La colonisation à *Ax* peut survenir chez les patients à tout âge (Figure 8). Comme pour d'autres pathogènes, cette colonisation peut être sporadique, intermittente ou passer à la chronicité. En cas d'infection chronique, on retrouve souvent le même clone pendant plusieurs années dans l'arbre respiratoire (125).

Dans la majorité des cas, les patients sont également infectés par un ou plusieurs autres agents pathogènes dont *Pa*, *Sa*, *Bcc*, *Sm* et *Aspergillus fumigatus*. Les co-infections par *Pa* sont fréquentes mais non obligatoires et tous les patients colonisés à *Ax* n'ont pas d'antécédents d'infection à *Pa* (10,126).

### **I.2.3. Prévalence et émergence**

Dans le monde, différents travaux montrent émergence d'*Ax* chez les patients atteints de mucoviscidose. Alors que les données sont difficilement comparables entre les différentes études du fait de critères différents (colonisation chronique, colonisation intermittente...), les chiffres issus des registres nationaux montrent que la fréquence d'isolement de ce germe est en constante progression :

- Aux États-Unis, selon les données du registre Américain de la Mucoviscidose 2017, la prévalence d'*Ax* était estimée à 5,8%. En comparaison, celle-ci était de 0,5% en 1995, 2,7% en 1997 et 5,2% en 2002 (127,128).
- Au Canada, le registre national de la Mucoviscidose ne différencie pas les différentes espèces du genre *Achromobacter*. La prévalence de *Achromobacter spp* est estimée à 5,6% en 2018 versus 5,3% en 2016 et 3,8% en 2014 (129) .
- En Europe, tous les pays ne disposent pas d'un registre national. Un registre européen a été constitué avec 35 pays participants (130). La prévalence de patients colonisés par *Ax* ne figure pas dans le registre puisque les données à propos de cette bactérie ne sont pas recensées partout. On citera :
  - En Belgique : Le registre Belge de la Mucoviscidose rapporte une nette d'augmentation de la prévalence d'*Ax* chez les patients avec en 2002 1,9% des patients colonisés puis 5,9% en 2009, 10% en 2012 et 11,4% en 2017 (131).

- En Italie : Une étude rétrospective réalisée au centre régional de la mucoviscidose de Naples sur 300 patients retrouvait que 17,6% (53 patients) avait eu au moins deux cultures positives à *Ax* au cours de leur suivi et 11,3% (6 patients) étaient considérés comme colonisés de manière chronique (10).
- Au Danemark : la prévalence de patients infectés par *Achromobacter spp* sur le centre de suivi d'Aarhus a augmenté de 6% en 2005 à 10% en 2009 (125).
- Au Royaume-Uni : Tan en 2002 retrouvait une prévalence de 2,3% sur la cohorte de 557 patients suivis entre 1992 et 1999 (132).
- Le registre Français de la Mucoviscidose 2017 (figure 8) montre une prévalence augmentant de 4,7 à 6,6% entre 2007 et 2017. Une étude de 2013 (133) relevait que la prévalence était estimée à 5,3% en 2011 avec de grande variabilité fonction des centres de suivi avec des chiffres allant de 0,6 à 18%. Cette prévalence était également variable en fonction des âges allant de 2,3 à 9,4% pour les enfants versus 3,2 à 12,1% pour les adultes.

Les facteurs favorisant l'émergence de ce micro-organisme restent pour le moment inconnus, mais pourraient provenir de la pression de sélection liée aux traitements antibiotiques ainsi qu'aux progrès en matière de détection bactérienne.

#### **I.2.4. Caractéristiques bactériologiques**

*Ax* est un bacille à Gram négatif non fermentaire, aérobic strict, habituellement décrit comme un pathogène environnemental retrouvé dans les sols et les réservoirs d'eau. Une étude française de 2013 (133) a montré que les souches environnementales d'*Ax* étaient identiques aux souches retrouvées chez les patients mucoviscidose colonisés par ce germe et, outre la présence d'*Ax* dans des rivières où sont réalisées diverses activités sportives aquatiques, cette bactérie était également retrouvée dans les siphons de multiples éviers hospitalier ce qui peut être une source d'infection nosocomiale.

*Ax* se cultive sur des milieux ordinaires à 30°, 37° et 42°. Il forme en 24 à 48h des colonies rondes, non pigmentées et non hémolytiques contrairement à de nombreuses espèces de *Pseudomonas*. Il se cultive également sur gélose cétrimide comme *Pa* en raison de sa résistance aux ammoniums quaternaires ce qui peut conduire à des erreurs d'identification entre les deux (133).

#### **I.2.5. Identification et génotypage d'*Achromobacter xylosoxidans***

##### **I.2.5.1. Techniques d'identification biochimique conventionnelles**

En laboratoire, l'identification d'*Ax* repose sur des tests biochimiques réalisés en galerie d'identification classiques comme l'API 20 NE (bioMérieux, Vitek, Hazelwood, Mo) en 48h ou la VITEK 2-IDGNB (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) en 24h (133). Une étude américaine de 2001 (134), montrait que si la galerie API 20 NE identifiait correctement *Ax* des autres bacilles à Gram négatifs non fermentaires comme *Pa*, *Sm* ou *Bcc*, il existait un risque de confusion d'identification avec ces bactéries et notamment *Pa* chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, 12 souches identifiées comme *Ax* dans le laboratoire d'origine s'avéraient être des souches de *Pa* (n=10), *Sm* ou *Bcc*.

Ces erreurs d'identification sont souvent secondaires au fait que dans la mucoviscidose, ces bactéries perdent les caractères métaboliques et structurales classiques qui sont habituellement utilisés pour leur identification, trompant même les laboratoires expérimentés dans la mucoviscidose (135). *Pa* reste l'organisme avec lequel *Ax* est le plus souvent confondu surtout en cas de souche atypique non pigmentée par exemple (11).

Plusieurs autres méthodes d'identification ont alors été mises au point : des techniques protéomique et génotypique.

### **I.2.5.2. Techniques d'identification protéomique (Spectrométrie de masse)**

La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Matrix- Assisted Laser- Desorption/Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry) est une technique rapide d'identification bactérienne. Cette technique permet d'obtenir, à partir d'une colonie, un spectre représentant les masses des différents constituants protéiques de la bactérie. Ce spectre est caractéristique d'une espèce bactérienne et en confrontant les résultats obtenus à une base de données, on obtient l'identification de la bactérie (133).

Deux appareils sont principalement utilisés : l'appareil de Bruker (Bruker Biotyper) et celui de bioMérieux (Vitek MS). Le degré d'identification des espèces bactériennes dépend de la mise à jour des bases de données. La création d'une nouvelle base de données par un ensemble de laboratoires hospitaliers mondiaux a permis l'identification correcte de 99,4% des différentes espèces appartenant au genre *Achromobacter* versus seulement 50,9% avec la base de données fournie par les constructeur des appareils selon une étude de 2020 (136).

### **I.2.5.3. Techniques d'identification par biologie moléculaire**

#### **I.2.5.3.1. Séquençage du gène codant pour l'ARN 16S**

Cette technique repose sur le fait que le gène codant pour l'ARNr16S (ARN ribosomique, constituant la petite sous unité des ribosomes des procaryotes) est présent chez

toutes les bactéries. Ce gène est une succession de séquences conservées et de séquences variables. Le séquençage des parties variables doit permettre d'obtenir l'identification de l'espèce bactérienne après comparaison aux séquences des banques de données. Le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S a été proposé comme technique d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires dans le cadre de la mucoviscidose dès 2002, chez les bactéries ne présentant pas d'identification correcte sur les galeries biochimique standards (135). D'autres études confirment son intérêt (133).

Par contre, il arrive que cette technique ne soit pas suffisamment discriminante au niveau de l'espèce. C'est ce qui semble se passer pour les différentes espèces de *Achromobacter* maintenant décrites.

#### **I.2.5.3.2. Techniques de multiloculaire sequence typing (MLST) ou multiloculaire sequence analysis (MLSA)**

Ces techniques ont été utilisées à partir des années 2010 pour l'identification des différentes espèces de *Achromobacter* devant les limites du séquençage de l'ARNr 16S (121,137). Ce sont des techniques de génotypage utilisées pour les études de taxonomie bactériennes et qui reposent sur le séquençage de fragments de plusieurs gènes de ménage (gènes indispensables au métabolisme de base d'un organisme, s'exprimant de la même manière dans toutes les cellules de celui-ci). L'analyse du séquençage permet ensuite de construire des arbres phylogénétiques.

Ces techniques ont permis de révéler les nouvelles espèces de *Achromobacter* de manière fiable et sont utilisées dans les publications pour l'identification de l'espèce au sein du genre *Achromobacter*. L'inconvénient de ses techniques est leur lourdeur à appliquer ce qui rend difficile leur mise en route dans des laboratoires de routine.

#### **I.2.5.3.3. Autres techniques d'identification**

- Détection du gène codant pour la bêta-lactamase constitutive OXA-114 : décrite en 2008 chez *Ax*, la détection du gène codant pour la bêta-lactamase constitutive OXA-114 a été proposée pour l'identification de cette espèce en 2011 (133). Cette technique à néanmois ces limites, en effet l'absence de détection du gène ne permet pas de conclure pour l'identification et les amorces de PCR décrites à l'époque n'étaient pas spécifique d'*Ax*, celles-ci pouvant également réagir avec *A.ruhlandii*.
- Séquençage du gène *nrdA* codant pour la sous unité alpha de la ribonucléoside diphosphate réductase: en 2013, une étude (123) a démontré que le séquençage seul d'un fragment du gène *nrdA* était aussi discriminant dans l'identification des différentes espèces de *Achromobacter* qu'un MLST classique. Ce résultat a été confirmé par d'autres études (138).

#### **I.2.5.4. Synthèse sur les méthodes d'identification**

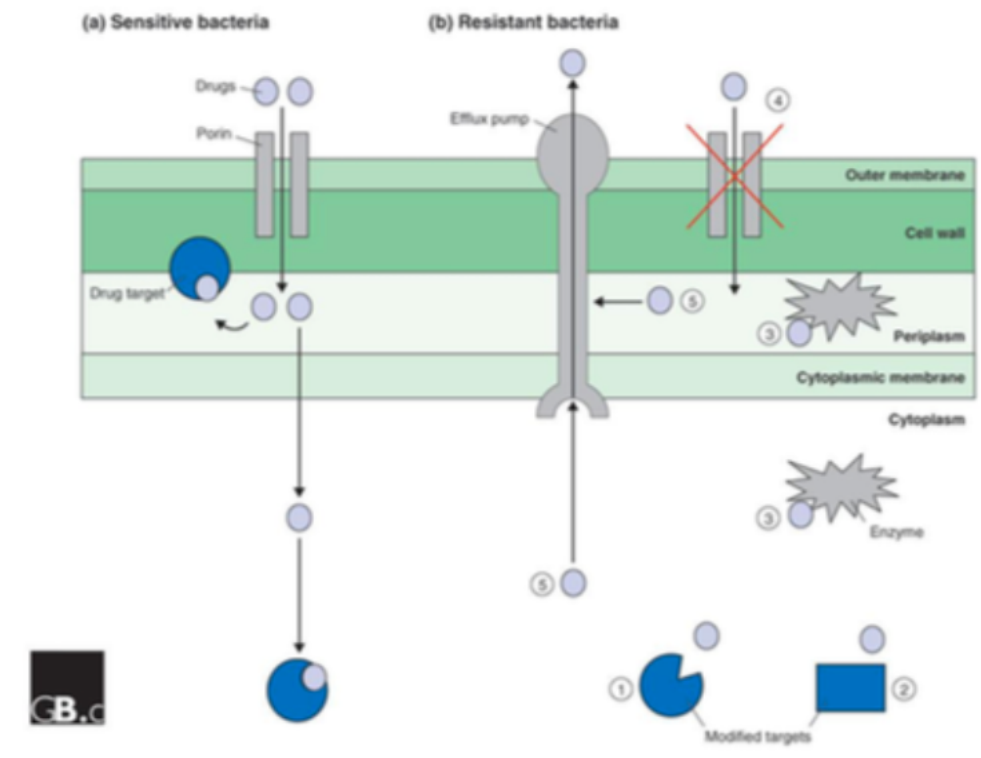
Depuis la première description de Ax en 1971, les nouvelles techniques de taxonomie ont révélé qu'il existe un nombre important d'espèces proches au sein du genre *Achromobacter*. Si la plupart des techniques sont fiables pour l'identification du genre, l'identification de l'espèce pose plus de problèmes. Les techniques actuelles les plus sûres reposent sur le MSLT ou le séquençage du gène *nrdA* qui sont réservés à des laboratoires hospitaliers spécialisés. Les progrès réalisés par l'actualisation des banques de données de la spectrométrie de masse semblent intéressantes mais pas suffisantes (136).

#### **I.2.6. Sensibilité aux antibiotiques**

##### **I.2.6.1. Résistance naturelle**

Selon les données de la littérature (5,139,140), Ax présente de multiples résistances naturelles aux antibiotiques dont : les aminosides, l'amoxicilline -acide clavulanique, les céphalosporines à l'exception de la ceftazidime, la ciprofloxacine, l'aztreonam, ainsi qu'à la fosfomycine et au triméthoprim. Cela pourrait expliquer son émergence chez les patients atteints de mucoviscidose soumis à diverses antibiothérapies itératives.

##### **I.2.6.1.1. Mécanismes de résistance naturelle**



**Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif.**  
**D'après (Avison 2005)**

- (a) **Bactérie sensible** : les antibiotiques pénètrent dans la bactérie par exemple à travers les protéines situées sur la membrane externe avant de se fixer sur leur cible périplasmique ou intracytoplasmique.
- (b) **Bactérie résistante** : différents mécanismes possibles :
- (1) et (2) modifications de la cible
  - (3) inactivation enzymatique (les  $\beta$ -lactamases sont périplasmiques).
  - (4) imperméabilité : altération des protéines de membrane externe
  - (5) efflux actif

Figure 14: Mécanismes de résistance des bacilles à Gram négatif d'après Amoureux et al. 2013 et Avison et al. 2005



Il existe quatre grands types de mécanisme de résistance développés par les bactéries qui sont : l'inactivation de l'antibiotique, l'imperméabilité, l'efflux, et la modification de la cible de l'antibiotique (figure 14). Chez Ax, deux mécanismes principaux ont été décrits :

- La bêta-lactamase constitutive : La production de Bêta-lactamases par les bactéries entraîne une inactivation des molécules de la famille des Bêta-lactamines. En fonction de leur structure et de leur profil de substrats on distingue les pénicillinases, les métallobêta-lactamases, les céphalosporinases et les oxacillinases. Une Bêta-lactamase intrinsèque a été caractérisée au niveau génétique et enzymatique chez Ax, il s'agit de l'oxacillinase constitutive OXA-114 qui présente une activité hydrolytique efficace contre la pipéracilline, la céfalotine et la ticarcilline. Ceftazidime, cefotixime, et céfépime ne sont pas hydrolysés au contraire de l'imipénème qui peut l'être. Ce spectre d'inactivation enzymatique ne correspondant pas au phénotype de résistance naturelle observé chez Ax ; cette bêta-lactamase doit être peu exprimée (133).
- Le système d'efflux actif : Il s'agit d'un mécanisme de protection cellulaire qui reconnaît et expulse les composés toxiques pour la cellule. Le système d'efflux prend en charge généralement des molécules appartenant à différentes familles d'antibiotiques. Sont décrits dans la littérature (figure 15) le système AxyABM qui participe chez Ax à la résistance naturelle à l'aztréonam et au céfotaxime et qui est également capable de prendre en charge des quinolones; ainsi que le système AxyXY-OprZ responsable de la résistance naturelle à l'ensemble des aminoglycosides et qui est également capable de prendre en charge les carbapénèmes et le céfépime (140).

**Table 3** Mechanisms of antibiotic resistance

Organism	Category	Resistance mechanism	Antimicrobial affected
<i>S. maltophilia</i> <sup>1,80</sup>	β-lactamases	Two chromosomal inducible β-lactamases - L1 (class B) MBL; L2 (class A) serine Plasmid ESBL - TEM-2 penicillinase; CTX-M	Hydrolyses all β-lactams
	Efflux systems	Multidrug efflux systems - SmeDEF; SmeABC; SmrA	Resistance to tetracycline class, chloramphenicol, erythromycin and fluoroquinolone class
	Enzymatic modification	Aminoglycoside-modifying enzymes Smqrn topoisomerase enzyme	Resistance to aminoglycosides and low level intrinsic quinolones
	Changes in the outer membrane	Phosphoglucomutase (SpgM)	Aminoglycosides, polymyxin B and fluoroquinolones
	Target site modification	Protect DNA gyrase and topoisomerases (Smgrn); Class 1 integrons (Sul1 and Sul2)	Resistance to fluoroquinolones; resistance to TMP-SMX
<i>B. cepacia</i> complex <sup>9,32,81-84</sup>	β-lactamases	Chromosomal, inducible Ambler class C (PenA); plus others (Ambler class A + D)	β-lactams
	Efflux systems	RND family efflux transporter	Aminoglycosides, ciprofloxacin, trimethoprim, chloramphenicol
	Enzymatic modification	Aminoglycoside-modifying enzymes; Dihydrofolate reductase	Resistance to aminoglycosides, trimethoprim
	Changes in outer membrane	Lack of binding sites on the lipopolysaccharide layer	Intrinsic resistance to the cationic antimicrobials, polymyxins, and aminoglycosides
	Altered target site	Change in penicillin binding proteins; Mutations in the quinolone resistance-determining region, QRDR ( <i>gyrA</i> and <i>parC</i> )	β-lactams; fluoroquinolones
<i>A. xylosoxidans</i> <sup>73,85-88</sup>	β-lactamases	Intrinsic OXA <sub>114</sub> , OXA <sub>243</sub> , and OXA <sub>2</sub> ; Cephalosporinase, <i>bla<sub>ampC</sub></i> ; Acquired carbapenemases ( <i>bla<sub>MIP</sub></i> )	β-lactams
	Efflux systems	RNA-type multidrug efflux pumps; AxyABM and AxyXY-OprZ	Decreased MICs of cephalosporins (except cefepime), aztreonam, fluoroquinolones, chloramphenicol. Intrinsic aminoglycoside resistance and extrudes cefepime, carbapenems, some fluoroquinolones, tetracyclines, and erythromycin
	Enzymatic modification	Aminoglycoside modifying enzymes, AAC(6')-Ib and aadA1	Aminoglycosides

Abbreviations: ESBL, extended spectrum β-lactamase; MBL, metallo β-lactamase; RND, resistance nodulation division; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Figure 15: Mécanismes de résistance de *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia* complexe d'après Abbott et al. 2015

### **I.2.6.2. Résistances acquises**

Les résistances acquises chez *Ax* sont secondaires à la production de bêta-lactamases acquises. Différentes enzymes ont été caractérisées :

- Des pénicillinases comme PSE-1 conférant une résistance aux uréidopénicillines
- Des métallo-bêta-lactamases telles que VIM-1, VIM-2, IMP-1, IMP 10 conférant une résistance de haut niveau aux carbapénèmes et à la ceftazidime
- Une bêta-lactamase de spectre élargi (BLSE)

### **I.2.7. Pouvoir pathogène et virulence**

#### **I.2.7.1. Impact clinique**

##### **I.2.7.1.1. Dans la population générale**

Dès 1981, une revue de la littérature (6) décrivait *Ax* comme un pathogène opportuniste retrouvé dans divers prélèvements au décours d'infections (hémocultures, ponction lombaires, ponction pleurale, liquide péritonéal, urines et fèces ainsi que sur des prélèvements ORL). Par la suite, il a été confirmé dans diverses études (141–143) que *Ax* était responsable d'infections nosocomiales aussi bien chez les patients adultes immunodéprimés qu'immunocompétents, ainsi que chez les nouveaux nés (144).

Il a été imputé à *Ax* plusieurs cas de bactériémies, méningites, pneumopathies, endocardites, otites chroniques purulentes, ostéomyélites ou endophtalmies post-opératoires entre les années 1980 à 2010 (133). Une étude plus récente de 2016 (145) a montré que si *Ax* était l'espèce de *Achromobacter* la plus largement retrouvée sur les prélèvements biologiques humains infectés, d'autres espèces étaient également responsables d'infection.

##### **I.2.7.1.2. Dans la mucoviscidose**

L'impact clinique chez les patients atteints de mucoviscidose est controversé et difficile à évaluer du fait de fréquentes co-infections avec d'autres bactéries dont notamment *Pa*. La majorité des études se sont intéressées aux colonisations chroniques avec des définitions variables de la chronicité selon les articles. La notion de 3 cultures positives est souvent présente mais la période considérée est variable (de 6 mois à plusieurs années).

La notion de chronicité est encore différente selon Le Registre la Société Européenne de Mucoviscidose (130) qui considère une infection bactérienne chronique si 50% des ECBC sont positifs à cette bactérie sur une durée d'un an ; avec au minimum 4 ECBC réalisés et/ou

si les taux d'anticorps contre cette même bactérie sont augmentés par rapport aux normes locales des laboratoires d'analyse.

Dès les années 1980, des études ont révélé l'augmentation de la prévalence de *Ax* dans les sécrétions des patients atteints de mucoviscidose et sa présence sur les ECBC lors d'exacerbations aiguës mais sans plus d'informations sur sa pathogénicité (146,147).

Une première étude cas-témoin réalisée entre 1992 et 1999 par une équipe britannique (132), au centre de référence mixte de la mucoviscidose de Leeds et, portant sur 557 patients n' a pas montré d'impact clinique chez les 13 patients colonisés de façon persistante à *Ax* (3 cultures positive sur une période de 6 mois). Ces cas étaient appariés à des témoins en fonction de l'âge, du sexe, du VEMS et de la colonisation à *Pa*. La comparaison des statuts nutritionnels, respiratoires, les traitements antibiotiques et par corticoïdes deux ans avant et après la colonisation chronique n'a pas montré de différence significative.

Une autre étude cas-témoins danoise a été publiée en 2006 (148) portant sur 15 patients colonisés de manière chronique depuis au moins 3 années par *Ax*, et appariés à 15 témoins non colonisés, sur l'âge, le VEMS et le z-score de l'IMC. Cette étude a repris les données clinico-biologiques des patients sur une période allant de 3 ans avant la première culture positive et se terminant en 2006 (durée de suivi de 3 à 11 ans en fonction des patients). Elle a démontré une corrélation entre des taux sériques élevés d'anticorps dirigés contre *Ax* et un déclin plus rapide de la fonction respiratoire.

En 2007, une équipe belge (11) a comparé les paramètres de la fonction respiratoire de 8 patients colonisés de manière chronique par *Ax* (3 cultures d'ECBC positive à *Ax* sur une période de 9 mois) à 8 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la colonisation à *Pa*. Les cas n'ont pas aggravé leur fonction respiratoire par rapport aux témoins sur la période de l'étude. Le recours aux antibiothérapies intraveineuses était cependant plus important chez les cas que les témoins.

Au début des années 2010, une étude danoise (149), a mis en évidence que les patients chroniquement colonisés par *Ax* présentaient un niveau d'inflammation biologique similaire à celui observé dans le cadre d'infection par *Pa* ainsi qu'une dégradation de leur fonction respiratoire (VEMS) similaire à celle des patients infectés par *Pa*. Lambiase et al. en 2010 (10) n'ont pas retrouvé, quant à eux, de différence significative sur le statut nutritionnel ou respiratoire (variation du VEMS), en comparant leurs 6 patients colonisés de manière chronique par *Ax* et *Pa* à des patients colonisés chroniques par *Pa* seul.

En 2015, une étude espagnole (150) se basant sur le postulat que la diminution annuelle du VEMS en pourcentage attendue chez les patients atteints de mucoviscidose était de 1,65% en l'absence de colonisation chronique par *Pa* et, de 4,74% en cas de colonisation chronique, montrait que chez 9 patients colonisés chroniques par *Ax* (colonisation chronique définie par la présence de 3 cultures positives/an pendant 2 ans avec un intervalle minimal

d'un mois entre chaque prélèvements) la diminution annuelle du VEMS était de 2,49%. Ces résultats sont à analyser avec prudence car dans 6 cas sur 9 les patients étaient colonisés de manière concomitante par *Pa* dont la pathogénicité n'est plus à démontrer.

Deux nouvelles études cas-témoins, brésilienne (151) publiée en 2016 et canadienne (152) publiée en 2017, n'ont pas permis de mettre en évidence de variation du VEMS chez les patients porteurs d'une colonisation chronique par *Ax*, cependant il était noté dans l'étude brésilienne de manière significative un nombre d'hospitalisation plus fréquentes chez les patients colonisés chroniques.

Une étude Française récente, parue en 2019, révélait des résultats opposés (153). En effet, dans cette étude cas-témoins rétrospective comparant la fonction respiratoire (variation annuelle du VEMS) et le nombre d'exacerbations de 36 patients porteurs d'une colonisation intermittente ou chronique par *Ax* à 36 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la colonisation à *Pa*; il était démontré que les cas avaient un déclin du VEMS plus important la première année après la mise en évidence de la colonisation ( $-153.6 \pm 16.1$  mL/an *versus*  $-63.8 \pm 18.5$  mL/an ;  $p=0.0003$ ) ainsi que plus d'exacerbations dans les trois années suivant la colonisation (9 *versus* 7). Les patients présentant une co-colonisation *Ax-Pa* avaient dans l'étude un déclin annuel du VEMS plus important que les patients colonisés uniquement par *Ax*.

L'ensemble de ces études ne permet pas de conclure avec certitude sur les conséquences de la colonisation par *Ax* dans la mucoviscidose d'autant que les effectifs sont faibles.

### **I.2.7.1.3. Virulence**

Les facteurs de virulence permettant aux espèces du genre *Achromobacter* de persister dans les voies respiratoires sont pour le moment inconnus. La production de biofilms a été évoquée dans plusieurs études (133), celle-ci favoriserait le transfert horizontal de gènes entre les bactéries promouvant ainsi la propagation des résistances antimicrobiennes qui participent elles-mêmes à modifier les bactéries afin de les adapter à leur nouvel environnement (152). Il est également évoqué les capacités de croissance en anaérobiose du germe, celui-ci étant capable *in vitro* d'utiliser les nitrates ou les nitrites à la place de l'oxygène pour sa croissance. Cette capacité est déjà décrite chez *Pa* et est un avantage de la bactérie pour survivre dans les biofilms peu oxygénés.

### **I.2.7.2. Traitement des infections à *Ax* dans la mucoviscidose**

Selon le Plan National de Soins 2017 de la mucoviscidose, il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge des patients présentant des colonisations à *Ax* alors que cela est clairement plus codifié pour *Pa*. Si la nécessité de traiter ce germe lors d'exacerbation aigüe semble indiscutable, la conduite à tenir face à des colonisations chroniques asymptomatiques reste controversée du fait des doutes sur sa pathogénicité.

Une revue de la littérature publiée en 2015 (5) retrouvait que les agents les plus actifs contre *Ax* était: l'association de piperacilline-tazobactam, le méropénem et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les tétracyclines ont une activité variable et sont potentiellement vulnérables au système d'efflux actif. Le choix du traitement doit être fait en tenant compte de l'antibiogramme et en privilégiant les associations thérapeutiques (figure 16).

**Table 6** Suggested treatment options

Organism	First line	Second line	Combination	Alternative combination
<i>S. maltophilia</i>	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Moxifloxacin/levofloxacin Ticarcillin-clavulanate Minocycline/tigecycline <sup>a</sup> Colistin (± rifampicin)	Trimethoprim-sulfamethoxazole PLUS Any 2nd line agent, or ceftazidime	Ticarcillin-clavulanate PLUS Aztreonam PLUS Moxifloxacin/levofloxacin
<i>B. cepacia</i> complex	Trimethoprim-sulfamethoxazole Ceftazidime Meropenem	Minocycline Chloramphenicol Ciprofloxacin <sup>b</sup> Piperacillin-tazobactam Ticarcillin-clavulanate	Combination of any 1st line or 2nd lines agents	Meropenem PLUS Ceftazidime PLUS Ciprofloxacin PLUS Minocycline, or amikacin PLUS Tobramycin (inhaled <sup>c</sup> )
<i>A. xylosoxidans</i>	Piperacillin-tazobactam Meropenem Trimethoprim-sulfamethoxazole	Ceftazidime Minocycline Colistin Chloramphenicol	Meropenem PLUS Ciprofloxacin/levofloxacin <sup>d</sup>	Meropenem PLUS Minocycline, or levofloxacin <sup>d</sup> PLUS Chloramphenicol PLUS Colistin (inhaled <sup>c</sup> )

<sup>a</sup>Caution should be applied with the use of tigecycline given the 2010 and 2013 US FDA drug safety communications warning not to use tigecycline in pulmonary infections, especially hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia, because of increased mortality risk.<sup>97,98</sup>

<sup>b</sup>EUCAST report *B. cepacia* complex to be intrinsically resistance to ciprofloxacin.

<sup>c</sup>Inhaled antibiotics have been recommended primarily in pulmonary exacerbations of CF.

<sup>d</sup>Use of newer fluoroquinolones are preferred when used in combination, in preference to ciprofloxacin, given the greater invitro activity,<sup>13</sup> although intrinsic resistance and poor activity is widely reported across the class.<sup>70</sup>

Figure 16 : Schémas thérapeutique possible des infections à *Ax* selon Abbott et al 2015

Une étude de 2001 (134) évaluant la sensibilité in-vitro de *Ax* aux antibiotiques avait montré que l'association de chloramphénicol et minocycline était efficace sur 40% des souches. Ces résultats ont été repris comme traitement possible par d'autres études cependant le chloramphénicol est peu utilisé du fait de sa toxicité hématologique et la minocycline est également utilisée avec prudence du fait d'un risque accru de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sous traitement. Cette étude évoquait également la possibilité d'utilisation de traitements antibiotiques inhalés tels que la colistine ou la tobramycine malgré la résistance naturelle de la bactérie. En effet, en cas de traitement par inhalation les concentrations locales d'antibiotiques peuvent atteindre jusqu'à 1000 celles obtenues par voie injectable. Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence car les concentrations obtenues par voie inhalée restent très variable d'un patient à un autre et sont dépendantes de la fonction pulmonaire du patient et de sa maîtrise de l'aérosolthérapie.

## **I.2.8. Origine de la contamination**

Comme pour la plupart des agents infectieux dans la mucoviscidose, deux origines à la contamination des patients par *Ax* sont évoquées : la transmission croisée entre malades et la contamination à partir de l'environnement.

### **I.2.8.1. Transmission croisée**

Dès la fin des années 1990, l'hypothèse de transmissions croisées a été évoquée. En 1997, Moissenet et al (154) montrait que deux patients sur les huit de leur étude colonisés par *Ax* l'étaient avec la même souche. Ces patients avaient été hospitalisés à plusieurs reprises aux mêmes périodes et aucune autre source de contamination commune n'avait été retrouvée, laissant suspecter une contamination croisée. Dans une étude américaine parue en 2001 (155), évaluant l'épidémiologie de *Sm* et *Ax* dans 69 centres de prise en charge de la mucoviscidose aux États-Unis, il a été retrouvé 7 centres où plusieurs patients partageaient la même souche de *Ax*. Ces patients étaient souvent issus d'une même fratrie ou des amis hospitalisés aux mêmes périodes, laissant penser que leur contamination par ce germe puisse être issue d'une même source ou que l'un ait contaminé l'autre. En 2004, une étude grecque (156) montrait également que sur 9 patients colonisés de manière chronique par *Ax* suivis dans un même centre de mucoviscidose sur Athènes, 5 partageaient la même souche laissant également suggérer une source de contamination commune ou une transmission croisée.

D'autres études (157,158) montrent à différentes époques dans un même centre de réhabilitation belge la présence de souches épidémiques identiques de *Ax*. Les transmissions croisées ne peuvent là aussi être exclues d'autant que les patients partageaient là encore les mêmes locaux. Une étude danoise publiée en 2013 (159) rapportait l'acquisition d'une souche épidémique de *Ax* sévissant dans le pays depuis plusieurs années, par deux patients via une transmission indirecte par des surfaces souillées. En effet les patients n'avaient jamais été en contact directs avec les patients porteurs de cette souche épidémique mais ils partageaient le même centre de consultation.

### **I.2.8.2. Transmission environnementale**

*Ax* est souvent décrit comme un pathogène naturellement retrouvé dans l'environnement (eaux et sols) par diverses équipes (145,160). Depuis son identification, il a également été mis en évidence au niveau hospitalier et dans l'environnement des patients.

- Au niveau hospitalier : Sa présence au niveau hospitalier dans l'eau distillée et dans des solutions désinfectantes est connue depuis les années 1970 (6). Depuis cette époque, plusieurs autres études (133,145) ont confirmé sa présence dans des circuits d'eau de dialyse, des éviers, des solutions antiseptiques (Chlorhexidine, éosine), des gels pour échographie ou encore des produits de contrastes à l'origine de cas de transmission nosocomiale.

- Dans l'environnement des patients : A l'extérieur du domicile, comme décrit précédemment (133), certaines souches de *Ax* retrouvées dans les rivières où sont pratiquées des activités sportives aquatiques sont identiques à celles retrouvées chez les patients colonisés par ce germe. Au domicile des patients, une étude Française (160) publiée en 2018 et portant sur des patients suivis au CRCM de Montpellier; a retrouvé chez un des participants à l'étude 4 souches de *Ax* au niveau du lavabo de la salle de bain, sur le tapis de douche et dans le réservoir de la machine à laver. Une des souches identifiées avait déjà été isolée chez un autre patient suivi au CRCM de Montpellier mais n'était pas la souche responsable de la colonisation chronique du patient propriétaire du domicile. Les auteurs estiment qu'il n'est pas possible à l'heure actuelle de conclure que les souches du genre *Achromobacter* présentes dans l'environnement soient la cause de la colonisation chronique des patients et qu'il est possible qu'une fois qu'un patient se soit colonisé par une souche celle-ci s'adapte à l'environnement respiratoire et ne soit plus en mesure de survivre en dehors de son nouveau milieu. Ils notent cependant que les réservoirs d'eau du domicile sont le réservoir de pathogènes respiratoires et que leur assainissement est indispensable chez les patients mucoviscidose.



## **II. Évaluation des pratiques des CRCM français dans la prise en charge d'*Achromobacter xylosoxidans***

---

### **II.1. Présentation de l'étude**

Comme décrit dans la première partie de notre travail, *Achromobacter xylosoxidans* est un pathogène émergent dans la mucoviscidose dont la prévalence est en augmentation depuis une vingtaine d'années ; probablement en raison des progrès des techniques bactériologiques permettant une meilleure identification des pathogènes rares, mais aussi via la sélection des bactéries par les antibiothérapies itératives reçues par des malades dont l'espérance de vie ne cesse d'augmenter.

A l'heure actuelle (5), il n'existe pas de recommandations claires des sociétés savantes concernant la prise en charge de ce germe du fait de doutes quant à son possible pouvoir pathogène. La décision d'un éventuel traitement est donc laissée à l'appréciation du clinicien référent du patient.

A la vue de la littérature peu fournie, une étude a été menée par CRCM mixte de Limoges, avec pour objectif de décrire la prise en charge de la colonisation bronchique par Ax dans les différents CRCM du pays.

### **II.2. Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive réalisée entre le 1er Juin et le 1er Septembre 2019 auprès des médecins référents des 47 CRCM français, évaluant la prise en charge de Ax chez les patients colonisés à ce germe suivis dans leur CRCM.

Pour réaliser cette étude, un questionnaire à réponses fermées a été créé à partir de Google Docs comprenant huit questions, deux bactériologiques et six cliniques (Annexe 1).

Ce questionnaire a été adressé par email à chaque médecin référent des 47 CRCM via la filière nationale muco-CFTR, un rappel a été réalisé le 10 Juillet 2019.

### **II.3. Résultats**

#### **II.3.1. Population étudiée**

Sur les 47 questionnaires envoyés, 30 CRCM ont répondu soit un taux de réponse acceptable de 63,83%. Sur les 30 retours, 12 concernaient des CRCM mixtes, 11 des centres pédiatriques et 7 des centres adultes. Les réponses des CRCM mixtes intéressaient à 41,4% les populations adultes et 58,6% les populations pédiatriques.

Les réponses obtenues concernaient 4131 patients sur un peu de plus des 7100 patients suivis dans les CRCM. Les centres ayant répondu au questionnaire étaient répartis sur l'ensemble du territoire national.

### En cas de CRCM mixte, votre réponse concerne les adultes ou les enfants ?

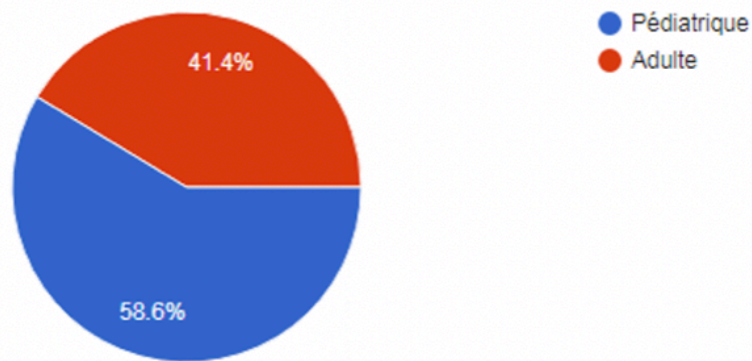


Figure 17: Répartition des réponses des CRCM mixtes entre populations adulte et pédiatrique

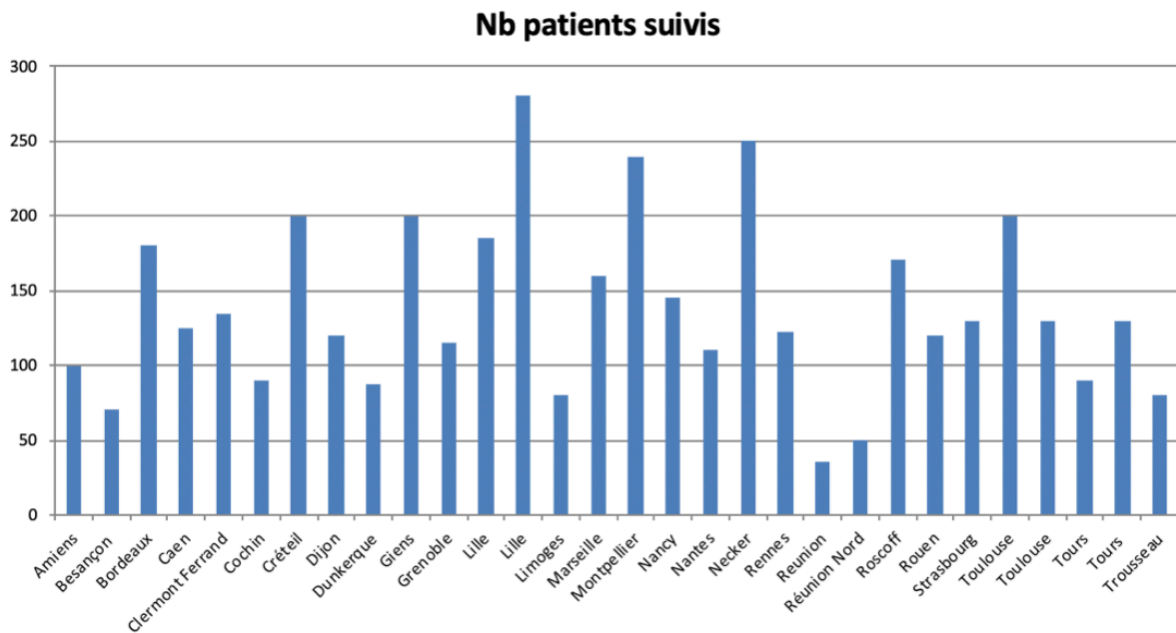


Figure 18: Répartition des patients dans les CRCM ayant répondu à l'étude

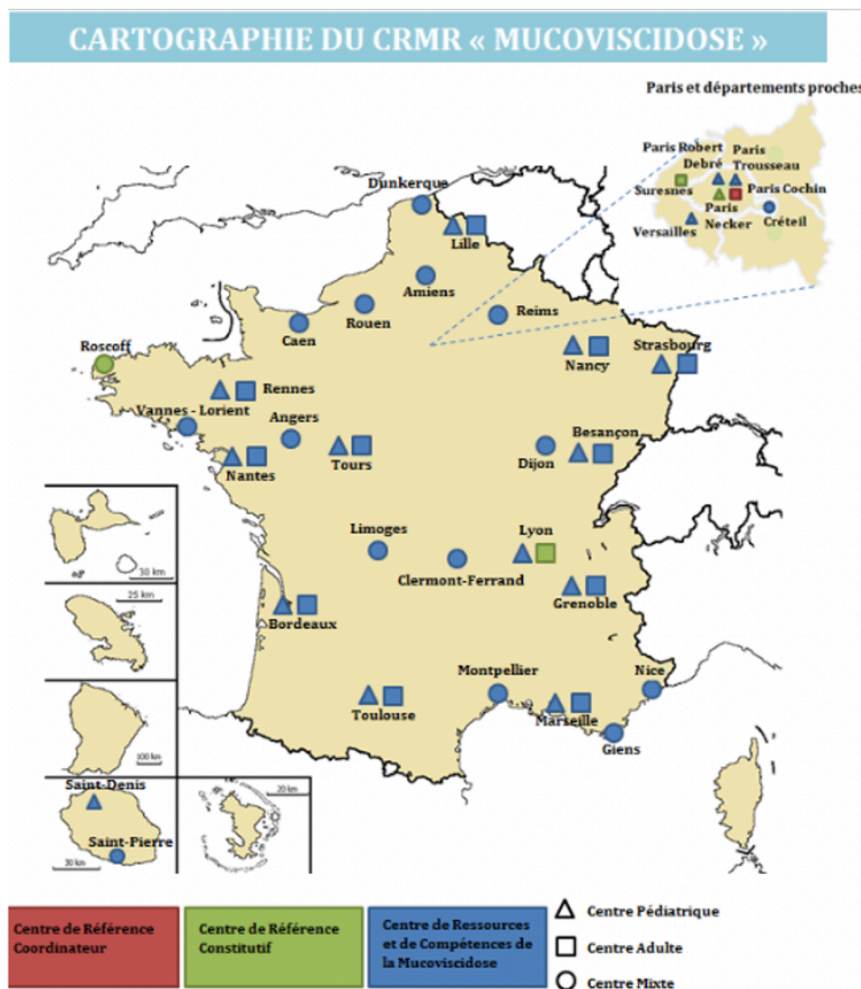


Figure 19 : Cartographie des différents CRCM sur le territoire national. Association muco-CFTR 2020.

### II.3.2. Au plan bactériologique

84,6% des bactériologistes travaillant avec les CRCM donnaient systématiquement l'identification de *Ax* et cela quel que soit l'inoculum. Un antibiogramme est réalisé dans 77,1% des cas dès un inoculum de  $10^2$ UFC/ml.

### II.3.3. Au plan clinique

En cas d'identification d'un *Ax* sur l'ECBC d'un patient, seulement 25% des centres le traitent toujours et 48,7 % dès la première identification.

Dans les autres centres, les éléments pris en compte pour traiter *Ax* sont dans 80% du temps l'échec d'une cure d'antibiotiques bien menée et, adaptée aux autres pathogènes présents sur l'ECBC, dans 10% des cas la présence d'une colonisation exclusive à *Ax*, dans 4% des cas un inoculum important et dans 3% du temps la présence d'une colonisation concomitante à *Pa* ou d'un état d'exacerbation.

84,6 % des centres rapportent des patients ayant présenté une dégradation respiratoire potentiellement attribuable à *Ax*, mais il s'agissait dans 54,5% des cas d'un très faible nombre de patients (moins de 5).

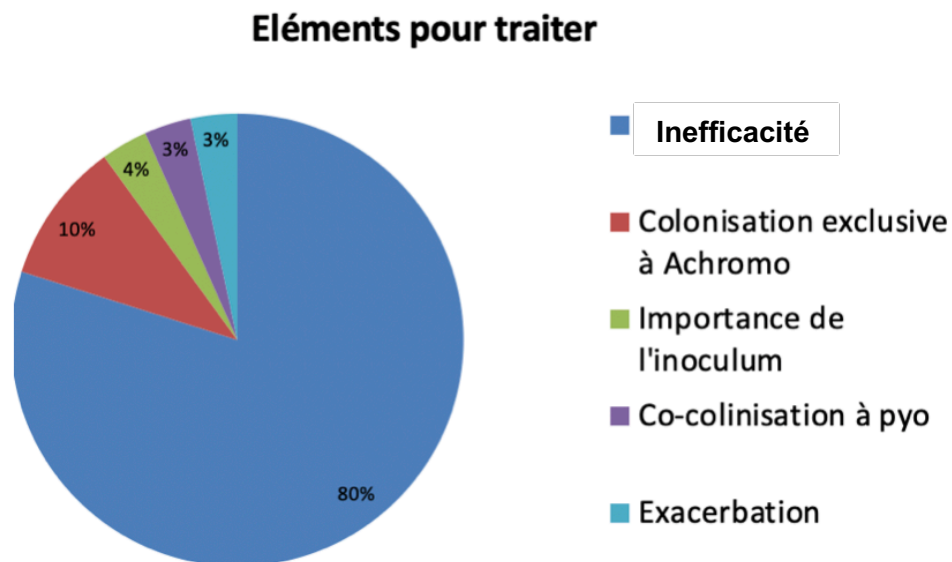


Figure 20 : Éléments pris en compte dans le traitement de *Achromobacter xylosoxidans*

## II.4. Discussion

Cette étude observationnelle illustre bien le débat concernant le rôle pathogène de *Ax* dans la mucoviscidose, qui occupe la communauté scientifique depuis plusieurs années. En effet, il n'existe pas de recommandations des sociétés savantes concernant la prise en charge de *Ax* (5), même si la prévalence de cette bactérie est en constante augmentation dans le monde depuis plusieurs années (29,128,131). La société française de Microbiologie dans son dernier ouvrage de référence en 2018 (161) juge que l'impact clinique de cette bactérie est incertain et propose un seuil de significativité à compter d'une concentration supérieure ou égale à  $10^5$ UFC/ml. Cependant on observe dans l'étude que 84,6% des bactériologistes rendent l'identification de *Ax* quel que soit l'inoculum détecté et, dans plus de 70% des cas un antibiogramme est rendu dès un seuil de détection de  $10^2$ UFC/ml, ce qui est habituellement le seuil de détection du *Pa*, *Sa* et de *Bcc* trois germes dont le pouvoir pathogène et l'impact clinique important sont démontrés depuis de nombreuses années (162). Cette détection précoce de *Ax* est surtout motivée par le fait que 84,6% des cliniciens rapportent une dégradation de l'état respiratoire de leurs patients potentiellement attribuable à *Ax*, même si dans 54,5% du temps il ne s'agit que d'un petit nombre de patients (<5). On note également que dans 48,7% des cas, *Ax* est traité dès la première identification à l'image de ce qui est recommandé pour *Pa*.

Même si la littérature diverge quant à la pathogénicité de *Ax*, certaines études montrent bien que ce germe est capable d'induire un niveau d'inflammation biologique similaire à *Pa* (149) ainsi, qu'un déclin de la fonction respiratoire avec une décroissance du VEMS (149,150,153). Cependant, ces données sont à interpréter avec prudence car d'une part, ils ne concernent que de petits effectifs et d'autres part, il existe des cofacteurs pouvant expliquer en partie ces résultats notamment des co-infections par *Pa*.

Des études à plus grande échelle sont nécessaires afin de clarifier définitivement l'impact clinique de cette bactérie et, en cas de pathogénicité avérée, établir des recommandations d'éradication précoce à l'image de ce qui a été réalisé pour *Pa*.

### **III. Étude ACHROMOMUCO : Impact de la colonisation bronchique chronique à *Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction respiratoire des patients suivis dans les CRCM du Sud-Ouest.**

---

#### **III.1. Introduction**

L'objectif principal de ce travail était de déterminer l'impact de la colonisation bronchique chronique par *Ax* sur le déclin du VEMS chez les patients adultes et pédiatriques atteints de mucoviscidose, dans les 2 ans suivant la mise en évidence d'une colonisation chronique. Les objectifs secondaires se déclinaient en plusieurs points :

- Identifier l'impact de cette même bactérie sur le nombre d'exacerbations dans les 2 ans suivant la mise en évidence de la colonisation chronique.
- Analyser l'impact de ce germe sur le nombre de cures d'antibiotiques administrées par voie intraveineuse ou per-os dans les 2 ans qui suivent la colonisation chronique.
- Evaluer si à l'image de *Pa*, *Ax* avait un retentissement sur l'état nutritionnel des patients dans les 2 ans qui suivent leur colonisation chronique.

#### **III.2. Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective, cas-témoins, menée par le CRCM mixte du CHU de Limoges en collaboration avec le CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux et le CRCM adulte du CHU de Toulouse.

##### **III.2.1. Population étudiée**

Les cas étaient des patients enfants et adultes, atteints de mucoviscidose, suivis dans les CRCM participants à l'étude entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2005 et le 31 Mars 2020 et, pour lesquels une colonisation chronique par *Ax* avait été mise en évidence selon les critères du Registre de la Société Européenne de Mucoviscidose (130) soit 50% des Examens Cytobactériologiques des Crachats (ECBC) positifs à *Ax* au cours des 12 derniers mois avec au minimum 4 prélèvements réalisés. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être suivis pendant 2 ans révolus après l'apparition de la colonisation bronchique chronique.

Les témoins étaient extraits de la base de données correspondant à la file active de patients suivis dans chaque CRCM durant la période de l'étude. Un témoin était attribué à chaque cas, avec pour critères d'appariement : l'âge avec une fourchette de plus ou moins 4 ans au moment de la mise en évidence de la colonisation bronchique chronique, le sexe et le statut pancréatique exocrine (suffisance ou insuffisance).

Les données collectées dans les dossiers étaient l'âge au moment de la colonisation chronique, le statut pancréatique, le meilleur VEMS annuel parmi l'ensemble des EFR réalisées à chaque consultation et lors des bilans annuels, le nombre d'exacerbations annuelles, le nombre de cures d'antibiotiques annuelles et la voie d'administration, la prise d'un traitement au long cours (défini par une durée de plus de 3 mois) par azithromycine, inhibiteurs de la pompe à protons ou corticostéroïdes inhalés. Nous avons également relevé le meilleur IMC annuel ainsi que le Z-score de l'IMC chez les enfants.

Sur le plan microbiologique, les co-colonisations annuelles à *Pa*, à *SAMS*, *SARM*, *Aspergillus fumigatus* (*Af*) et *Mycobactéries* étaient analysées.

Les exacerbations étaient définies par le nombre de fois dans l'année où le clinicien décidait d'introduire une antibiothérapie intraveineuse ou per-os à visée bronchique.

La date du troisième ECBC annuel mettant en évidence Ax chez les cas définissait le T0 de l'étude. L'analyse rétrospective s'intéressait aux deux années précédant la mise en évidence de la colonisation bronchique chronique par Ax respectivement nommées T-2 et T-1, les deux années suivant la colonisation étaient nommées T+1 et T+2.

### **III.2.2. Aspect réglementaire et éthique**

Le comité d'éthique du CHU de Limoges a examiné ce projet et nous a permis d'analyser les données des patients sans nécessité d'obtention d'un consentement éclairé de leur part (avis n°351-2020-07).

### **III.2.3. Méthodologie statistique**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. Les comparaisons des variables ont été réalisées à l'aide de Wilcoxon appariés pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des évolutions des VEMS au cours du temps entre les groupes cas versus témoins ont été réalisées à l'aide de modèles linéaires mixtes avec un effet aléatoire pour tenir compte des données répétées par patient. Un déclin annuel du VEMS de 5% était considéré comme significatif.

Le nombre de cures d'antibiotiques et le nombre d'exacerbations ont été comparés entre ces groupes à chaque temps à l'aide d'un modèle de Poisson. Les statistiques ont été réalisées par les étudiants en bio-statistiques de l'université de Bordeaux. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R. version 3.6.3, package utilisé *lme4*.

### III.3. Résultats

#### III.3.1. Caractéristiques de la population

Entre 2005 et 2020 dans les trois centres de l'étude, 44 patients porteurs d'Ax ont été identifiés sur les 560 patients suivis dans les 3 centres participants à l'étude (24 au CHU de Limoges, 7 au CHU de Bordeaux et 13 au CHU de Toulouse). Seul 25 patients ont été retenus selon les critères d'inclusion définis, soit une prévalence de 4,46% de patients infectés chroniquement. 11 cas étaient issus du CHU de Limoges, 5 cas du CHU de Bordeaux et, 9 cas du CHU de Toulouse soit une prévalence locale respectivement de 13,75 %, de 2,77% et de 4,5%.

Chaque cas s'était vu attribuer un témoin soit un total de 50 sujets inclus. Le tableau 1 permet de caractériser la population de notre étude et de mettre en évidence la globale comparabilité de nos deux groupes.

Parmi les cas, 14 étaient des femmes (56% de l'effectif). L'âge moyen au moment du diagnostic de la colonisation chronique était de 18,1 ans. Les cas et les témoins étaient comparables en termes de sexe et d'âge dû à l'appariement effectué dans cette étude. De même, nous ne mettons pas en évidence de différence pour le statut pancréatique au moment de la colonisation chronique avec 88% des patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine. Concernant les traitements au long cours, il n'était pas observé de différence significative concernant la prise de corticoïdes inhalés ou IPP.

Concernant les co-colonisations bactériennes, on notait dans le groupe des cas : 44% de co-colonisations à *Pa* versus 20% chez les témoins ; 88% de co-colonisations à *SAMS* chez les cas versus 44% chez les témoins, 20% de co-colonisations à *SARM* chez les cas versus 44% chez les témoins. Au plan fongique, les cas étaient colonisés dans 76% des cas à *Aspergillus Fumigatus* (*Af*) versus 12% chez les témoins. Les mycobactéries atypiques étaient présentes de manière égale à 4% dans les deux groupes et on notait également une co-colonisation plus importante des cas à *Sm* (32%) que des témoins (16%).

On peut noter quelques différences non statistiquement significatives entre les groupes semblant se détacher : les témoins bénéficiaient moins d'azithromycine que les cas (32% versus 40%). Au plan microbiologique, les cas étaient plus fréquemment colonisés à *Pa*, *Af* et *Sm* que les témoins.



Tableau 1 : Caractéristiques des cas et témoins à T0 au moment de la colonisation bronchique chronique par Ax

	Cas n=25 (%)	Témoin n=25 (%)	P-valeur
<b>Caractéristiques</b>			
Sexe (femme)	14 (56)	14 (56)	1.00
Age moyen	18.12	17.96	0.96
Insuffisance pancréatique	22 (88)	22 (88)	1.00
<b>Traitements annexes</b>			
IPP	14 (56)	14 (56)	1.00
Azithromycine	10 (40)	8 (32)	0.86
CSI	10 (40)	11 (44)	1.00
<b>Co-colonisation</b>			
Pseudomonas aeruginosa	11 (44)	5 (20)	0.39
SAMS	18 (72)	16 (64)	0.80
SARM	5 (20)	11 (44)	0.39
Aspergillus	14 (56)	3 (12)	0.08
Mycobactéries	1 (4)	1 (4)	1.00
Stenotrophomonas maltophilia	8 (32)	4 (16)	0.52

### III.3.2. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'impact de la colonisation bronchique chronique par Ax sur le déclin du VEMS, dans les deux ans suivant la mise en évidence de la colonisation.

L'analyse des données (Tableau A annexe), montre qu'à T-2, il n'existe pas de différence significative entre le VEMS moyen (VEMSm) des cas et des témoins (respectivement 85,20% versus 87,91%  $p=0,44$ ).

Cependant à T-1, le VEMSm des cas est statistiquement inférieur à celui des témoins (respectivement 75,46% versus 89,33%  $p=0,01$ ). Il en est de même à T0, le VEMSm des cas est à 80,04% versus 87,75% chez les témoins ( $p=0,05$ ). Cette différence n'est pas observée à T+1 et T+2 (respectivement  $p=0,09$  à T+1 et  $p=0,08$  à T+2).

Bien que les résultats après colonisation bronchique chronique ne soient pas statistiquement significatifs, la figure 21 montre cependant que le VEMSm des cas est inférieur à celui des témoins durant toute la période de l'étude.

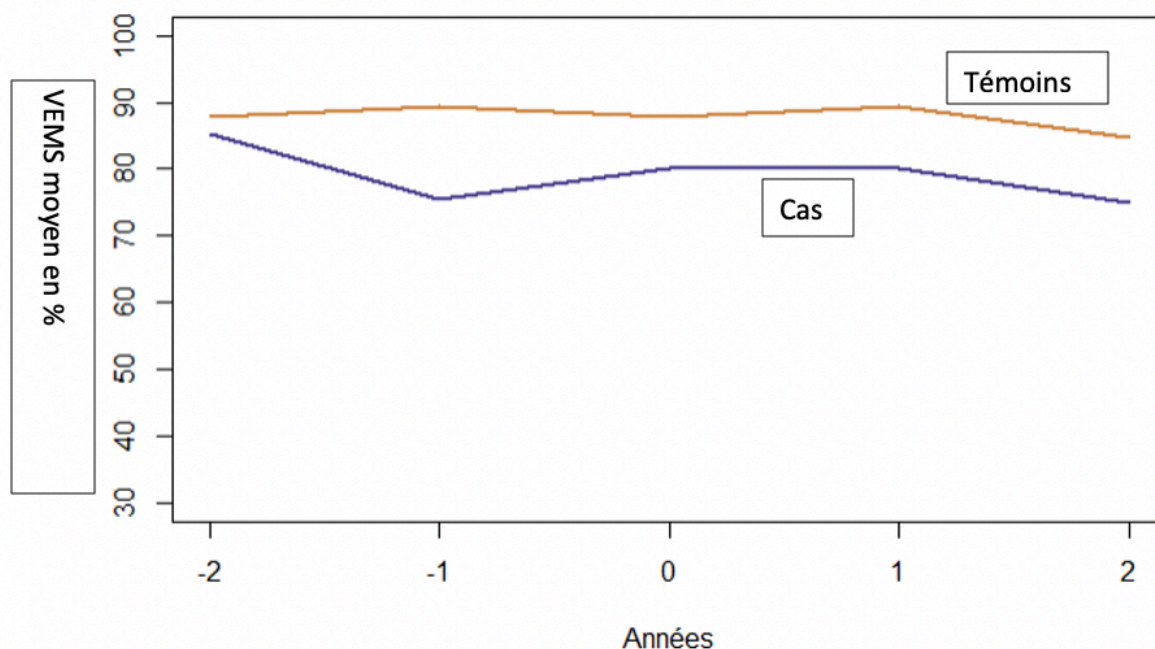


Figure 21: VEMS moyen en pourcentage chez les cas versus chez les témoins avant et après colonisation chronique par Ax

Afin de mieux évaluer l'évolution du VEMS au cours du temps, et observer un éventuel déclin après la colonisation chronique, un modèle linéaire mixte a été réalisé avec une analyse en temps continu (Tableau B en annexe). On constate que le déclin annuel du VEMS des cas est plus important que celui des témoins (-0,94%) après colonisation chronique, sans pour autant être statistiquement significatif ( $p=0,40$ ).

En conclusion, on ne met pas en évidence de déclin statistiquement significatif dans le temps du VEMS des cas entre T-0 et T+2 avec le modèle linéaire mixte, mais si on observe les résultats du test de comparaison des cas versus témoins, on observe une différence significative de la fonction respiratoire entre les cas et les témoins à T-1 et T-0.

### III.3.3. Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire de l'étude était d'identifier l'impact d'Ax sur le nombre d'exacerbations dans les 2 ans suivant la mise en évidence de la colonisation bronchique chronique.

L'analyse des données montre (Tableau C en annexe) qu'entre T-2 et T-1, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre d'exacerbation.

On observe en revanche à T0 un nombre d'exacerbations supérieur chez les cas que chez les témoins (médiane à 3 versus 2  $p=0,02$ ). Il en est de même à T+1 et T+2 (respectivement médiane à 3 versus 2  $p=0,03$  à T+1 et également médiane à 3 versus 2  $p=0,01$  à T+2). Cela est illustré sur la figure 22.

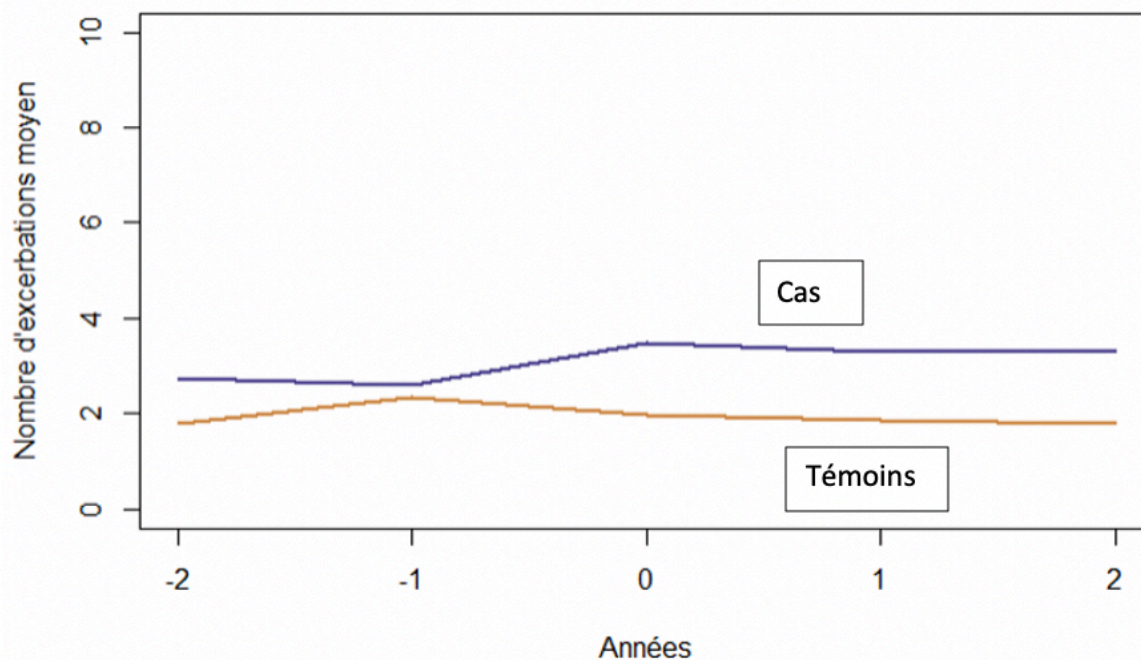


Figure 22 : Nombre d'exacerbations annuelles chez les cas et témoins avant et après colonisation bronchique chronique à Ax

Un autre objectif secondaire de cette étude était d'analyser l'impact d'Ax sur le nombre de cures d'antibiotiques administrées par voie intraveineuse ou per-os à T+1 et T+2.

Les résultats (Tableau 2) montrent de manière statistiquement significative que les cas reçoivent plus de cures d'antibiothérapies intraveineuses que les témoins à compter de T0. Sur le plan des cures d'antibiotiques per-os, aucune différence n'est observée dans les deux groupes quelle que soit la période de l'étude.

Tableau 2 : Évolution du nombre de cure intraveineuse et per-os chez les cas et chez les témoins aux différentes périodes de l'étude

Type de cure	INTRA-VEINEUSE			PER-OS		
	Médiane (IQ)		P-value*	Médiane (IQ)		P-value*
	Cas	Témoins		Cas	Témoins	
T-2	0 (0-1)	0 (0-1)	0.64	2 (1-3)	1 (0-2)	0.06
T-1	1 (0-1)	0 (0-1)	0.70	1 (1-2)	1 (1-2)	0.79
T0	<b>1 (0-2)</b>	<b>0 (0-1)</b>	<b>0.02</b>	2 (0-3)	1 (0-2)	0.29
T+1	<b>1 (0-3)</b>	<b>0 (0-1)</b>	<b>&lt;0.01</b>	1 (0-3)	1 (0-2)	0.47
T+2	<b>2 (0-3)</b>	<b>0 (0-1)</b>	<b>0.02</b>	1 (0-2)	1 (0-2)	0.39

Le dernier objectif de cette étude s'intéressait au possible impact d'une colonisation chronique par Ax sur l'état nutritionnel des malades à T+1 et T+2.

Notre population étudiée étant mixte, composée d'adultes et d'enfants nous avons comparé dans un premier l'IMC des adultes (Tableau 3) qui montrait à T+1 une différence significative entre l'IMC des cas par rapport aux témoins en faveur d'un IMC plus faible des cas (respectivement 19,24 kg/m<sup>2</sup> +/- 2,5 versus 21,3 kg/m<sup>2</sup> +/- 2,02 p=0,02). Cette différence n'était pas présente entre T-2 et T0 et n'était pas retrouvée à T+2.

Tableau 3 : IMC moyen chez les adultes avant et après colonisation bronchique chronique à Ax

IMC	Moyenne (écart-type)		P-value*
	Cas	Témoins	
T-2	19.76 (2.43)	19.54 (1.73)	0.73
T-1	19.23 (2.19)	19.74 (1.74)	0.50
T0	19.59 (2.49)	20.18 (1.43)	0.50
T+1	<b>19.42 (2.50)</b>	<b>21.30 (2.02)</b>	<b>0.02</b>
T+2	19.62 (2.66)	21.32 (2.06)	0.10

Chez les enfants, la comparaison du Z-score de l'IMC révélait à T+2 un ZScore de l'IMC plus faible chez les cas que chez les témoins de manière significative lors de la deuxième année après la colonisation bronchique chronique (tableau 4).

Tableau 4 : ZScore de l'IMC chez les enfants avant et après colonisation bronchique chronique à Ax

Z-score enfant	Moyenne (écart-type)		P-value*
	Cas	Témoins	
T-2	-0.63 (1.15)	-0.09 (1.24)	0.14
T-1	-0.28 (1.11)	0.13 (1.05)	0.17
T0	-0.31 (1.19)	-0.08 (1.00)	0.34
T+1	-0.40 (1.17)	-0.12 (1.16)	0.31
T+2	<b>-0.55 (1.01)</b>	<b>0.01 (1.10)</b>	<b>0.05</b>

### III.4. Discussion

Il est donc admis depuis plusieurs années que de nouveaux pathogènes émergent dans la mucoviscidose mais leur rôle sur l'évolution de la maladie reste encore flou. L'impact de la colonisation bronchique à Ax a été décrit dans la littérature (158) mais reste très discuté. Dans l'étude française la plus récente de Tetart et al. (153) les patients colonisés par Ax avaient une fonction respiratoire plus basse que les témoins non colonisés et présentaient un déclin annuel du VEMS et un nombre d'exacerbations plus important.

Dans la littérature, les valeurs de prévalence d'Ax sont à prendre avec prudence, car elles intéressent des populations différentes. Le registre national français de la mucoviscidose et l'étude de Tetart se sont intéressés aux patients primo-colonisés, intermittents et chronique à Ax rapportant respectivement une prévalence de 6,6% et 13,1%. Notre population est différente car nous n'avons inclus que les patients colonisés chronique bronchique à Ax selon les critères de la Société Européenne de Mucoviscidose. Notre prévalence est de 4,46%, dans la fourchette des chiffres (entre 2,3 et 11%) rapportés par plusieurs autres études européennes (163).

Les facteurs favorisant l'émergence de Ax ne sont pas encore totalement élucidés et nous avons été surpris de l'importance de la prévalence dans l'ancienne région Limousin (13,75% au CRCM de Limoges) en comparaison aux autres régions du Sud-Ouest.

Les caractéristiques de notre population étaient similaires à celles rapportées dans le registre national, en termes de co-colonisations et insuffisance pancréatique. Nos cas présentaient une colonisation à *Aspergillus* plus importante que nos témoins à l'image de ce qui a pu être noté dans d'autres études (153), même si cela n'était pas significatif. Cette relation n'est pour le moment pas détaillée dans la littérature.

Plusieurs études (43,164) ont démontré que le VEMS était le paramètre de la fonction respiratoire le mieux corrélé à la mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose et son déclin annuel un facteur pronostic important (165). Les études concernant l'impact de Ax sur la fonction ventilatoire des patients offrent des résultats divergents, certaines ne retrouvant pas d'accélération du déclin du VEMS après colonisation (10,11,152), à l'inverse d'autres études (8,153). L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'impact de la colonisation bronchique chronique par Ax sur la fonction respiratoire des patients. Nous avons pu mettre en évidence que le VEMS au T0 de l'étude était inférieur de manière significative chez les patients colonisés par Ax par rapport aux patients non colonisés. Cela s'observait également



dans l'année précédant la colonisation chronique ce qui semble argumenter en faveur du fait que *Ax* colonise les patients de phénotype sévère, comme cela a pu être décrit dans des études antérieures (11,153). En revanche dans notre étude, le déclin annuel du VEMS chez les cas par rapport aux témoins, même si plus rapide n'était pas statistiquement significatif. Un déclin annuel du VEMS de 5% avait été choisi comme seuil significatif, par analogie avec le déclin observé chez les patients colonisés de manière chronique à *Pa* (166). Ce seuil était probablement trop élevé si on considère les résultats du déclin du VEMS rapporté par Tetart et al. dans leur sous-groupe comparant des patients colonisés bronchiques chroniques à *Ax* versus des patients colonisés de manière intermittente, appariés à *Pa*.

Concernant les objectifs secondaires de notre travail, nous avons observé que les patients colonisés de manière chronique à *Ax* présentaient à partir de la date de colonisation chronique un nombre annuel d'exacerbations plus important que les témoins ainsi qu'un plus grand nombre de cures d'antibiotiques intraveineuses. Cela avait déjà été décrit dans d'autres travaux (11,151,153,167). A noter cependant que la littérature est encore une fois divergente et que l'étude réalisée par Tan et al.(132) ne retrouvait aucun impact de la colonisation bronchique à *Ax* sur le nombre de cures d'antibiotiques. Nous nous sommes également intéressés à l'impact nutritionnel possible de la colonisation bronchique par *Ax*. De baets et al (11), Tan et al. (132) ainsi qu' Hansen et al (148) n'ont pas noté dans leurs travaux d'effets de la colonisation par cette bactérie sur l'état nutritionnel des malades. Notre étude montre elle que chez les adultes, dans l'année suivant la mise en évidence de la colonisation chronique, l'IMC est plus bas de manière significative chez les cas que les témoins, cette différence n'est pas observée après. Chez les enfants, le Z-score de l'IMC est également inférieur de manière significative chez les cas dans la deuxième année après la colonisation chronique. Une perte de poids est fréquemment retrouvée lors des infections pulmonaires par *Pa* (3,4) du fait de processus inflammatoires biologiques (168). Une étude danoise publiée en 2010 (149) a démontré que la colonisation par *Ax* était capable de générer autant d'inflammation biologique que *Pa*, expliquant peut-être en partie nos résultats. Cet infléchissement de l'état nutritionnel des cas peut aussi être le témoin à l'image du VEMS plus faible de la colonisation de patients ayant un état général plus altéré que les témoins.

Ce travail présente plusieurs limites : tout d'abord, il s'agit d'une étude de faible effectif (n= 50 avec 25 sujets et 25 cas) ce qui peut entraîner un manque de puissance et l'absence de significativité de certains résultats. Ensuite, il s'agit d'une étude de type cas-témoins avec les inconvénients que cela implique et notamment le facteur de confusion potentiel induit par les données manquantes. En effet le recueil du VEMS étant rétrospectif, certaines mesures n'avaient pas été rapportées dans les dossiers des patients, 4 mesures du VEMS à T-2, 2 mesures à T-1, 1 mesure à T0 étaient manquantes. Un autre facteur limitant de cette étude est l'absence de prise en compte de *Pa* dans l'appariement. *Pa* est un facteur de confusion probable, en effet sa pathogénicité n'est plus à démontrer (3) et cette bactérie participe grandement au déclin de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose et à l'augmentation du nombre d'exacerbations. Tetart et al. (153) montraient que le déclin de la fonction respiratoire des patients co-colonisés à *Pa* et *Ax* était supérieur à celui des patients uniquement colonisés à *Pa* et De baets et al. (11) conseillaient d'apparier les patients selon le statut de la colonisation à *Pa* afin d'éliminer tout biais confusionnel. Cependant apparier sur ce facteur aurait encore diminué nos effectifs et de ce fait toute potentielle significativité de nos résultats. Une étude nationale utilisant les données du registre de la mucoviscidose permettrait de pouvoir apparier par *Pa* avec un effectif suffisant pour observer des résultats significatifs.

### III.5. Conclusion

En conclusion, ce travail montre qu'*Achromobacter xylosoxidans* est une bactérie probablement pathogène, colonisant sans doute les bronches des patients avec une fonction respiratoire et un état nutritionnel altérés et responsable d'une augmentation du nombre d'exacerbations et de cures d'antibiotiques. D'autres études avec de plus grands effectifs et idéalement prospectives sont nécessaires afin de mieux déterminer son rôle clinique. Il semble aussi intéressant d'étudier la piste de la transmission environnementale de ce pathogène aux patients car nous remarquons qu'en fonction des régions la prévalence est sensiblement variable.

## Conclusion

---

La prise en charge des infections broncho-pulmonaires est un défi majeur dans le traitement de la mucoviscidose.

La première partie de notre travail illustre bien la complexité de cette maladie et de sa prise en charge, ainsi que l'enjeu pronostic du traitement des exacerbations. Comme détaillé dans notre revue de la littérature, l'impact clinique de *Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose reste un sujet d'intérêt pour les équipes spécialistes de cette pathologie avec des résultats divergents.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative de variation du VEMS après colonisation bronchique chronique, cependant il semble exister une augmentation du nombre d'exacerbations et de cures d'antibiotiques intraveineuses. Cette bactérie semblant pouvoir exercer selon certains travaux un effet inflammatoire équivalent à *Pseudomonas aeruginosa*, il semble nécessaire de réaliser de prochaines études prospectives sur de plus grands effectifs afin d'évaluer clairement son pouvoir pathogène et pouvoir proposer éventuellement des protocoles d'éradication tels que ceux mis en place pour l'éradication du *Pseudomonas aeruginosa*.



## Références bibliographiques

---

1. Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2006;173(5):475-82.
2. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends in Molecular Medicine*. juin 2007;13(6):231-40.
3. Al-Aloul M, Crawley J, Winstanley C, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients. *Thorax*. 1 avr 2004;59(4):334-6.
4. Steinkamp G, Drommer A, von der Hardt H. Resting energy expenditure before and after treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1 mai 1993;57(5):685-9.
5. Abbott I, Peleg A. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and Nonmelioid Burkholderia Species: Antimicrobial Resistance and Therapeutic Strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2 févr 2015;36(01):099-110.
6. Yabuuchi E, Yano I. *Achromobacter* gen. nov. and *Achromobacter xylosoxidans* (ex Yabuuchi and Ohyama 1971) norn. rev. *International Journal of Systematic Bacteriology*. oct 1981;31(4):477-8.
7. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 22 févr 2003;361(9358):681-9.
8. Recio R, Brañas P, Martínez MT, Chaves F, Orellana MA. Effect of respiratory *Achromobacter* spp. infection on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Journal of Medical Microbiology*,. 2018;67(7):952-6.
9. Masson E. Impact d'*Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction ventilatoire de patients adultes atteints de mucoviscidose [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/medecine/article/1267189/article/impact-d-achromobacter-xylosoxidans-sur-la-fonctio>
10. Lambiase A, Catania MR, del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 août 2011;30(8):973-80.
11. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: Prevalence and clinical relevance. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 janv 2007;6(1):75-8.
12. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1891-904.
13. houzard sophie, routellous christelle. L'institutionnalisation de la mucoviscidose : histoire d'un réseau sociotechnique clinique abouti. 5 octobre 2014. Les éditions de la Maison des sciences de l'Homme.
14. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C,. Das coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wschr*. 86<sup>e</sup> éd. 1936;753-6.

15. Andersen DH. CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY. *Am J Dis Child*. 1 août 1938;56(2):344-99.
16. Sant'agnese P a. D, Darling RC, Perera GA, Shea E. ABNORMAL ELECTROLYTE COMPOSITION OF SWEAT IN CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS: Clinical Significance and Relationship to the Disease. *Pediatrics*. 1 nov 1953;12(5):549-63.
17. Gibson LE, Cooke RE. A Test for Concentration of Electrolytes in Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas Utilizing Pilocarpine by Iontophoresis. *Pediatrics*. 1 mars 1959;23(3):545-9.
18. Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, et al. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Annales de Biologie Clinique*. 14 mars 2008;66(2):221-7.
19. 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.
20. Gentsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2018;154(2):383-93.
21. Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2014;44(4):1042-54.
22. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 juill 2014;13(4):403-9.
23. Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
24. Welcome to CFTR2 | CFTR2 [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://cftr2.org/>
25. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124.
26. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 sept 2008;7(5):450-3.
27. Stewart C, Pepper MS. Cystic fibrosis on the African continent. *Genetics in Medicine*. juill 2016;18(7):653-62.
28. Schrijver I, Pique L, Graham S, Pearl M, Cherry A, Kharrazi M. The Spectrum of CFTR Variants in Nonwhite Cystic Fibrosis Patients: Implications for Molecular Diagnostic Testing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 1 janv 2016;18(1):39-50.
29. Registre français de la mucoviscidose 2017. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_du\\_registre\\_-\\_donnees\\_2017.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf);
30. Munck A, Dhondt J-L, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics*. 1 août 2008;153(2):228-233.e1.

31. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. *CHEST*. 1 févr 2016;149(2):390-400.
32. Rowe SM, Clancy J-P, Wilschanski M. Nasal Potential Difference Measurements to Assess CFTR Ion Channel Activity. *Methods Mol Biol*. 2011;741:69-86.
33. Cohen-Cymerknoh M, Yaakov Y, Kerem E, Shoseyov D, Rivlin J, Bentur L, et al. Intestinal current measurement (ICM) as a new diagnostic test for cystic fibrosis (CF). *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 sept 2011 [cité 15 sept 2020];38(Suppl 55). Disponible sur: [https://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl\\_55/361](https://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl_55/361)
34. Deneuille E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 déc 2007;2007(397):37-42.
35. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, et al. One-year Outcome after Severe Pulmonary Exacerbation in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2005;171(2):158-64.
36. Flume PA. Pneumothorax in Cystic Fibrosis. *Chest*. 1 janv 2003;123(1):217-21.
37. Robinson TE. Computed Tomography Scanning Techniques for the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 1 août 2007;4(4):310-5.
38. Menut F. Évaluation des altérations structurales dans la mucoviscidose par nIRM pulmonaire à temps d'écho ultra-court. 2016. ffdumas-01345770f. 2016. (Médecine humaine et pathologie.).
39. Pereira FFL, Ibiapina C da C, Alvim CG, Camargos PAM, Figueiredo R, Pedrosa JF, et al. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with Cystic Fibrosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. juin 2014;60(3):216-21.
40. Masson E. Mucoviscidose : du bon usage des explorations fonctionnelles respiratoires [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/146490/mucoviscidose-du-bon-usage-des-explorations-fonct>
41. Sanchez I, De Koster J, Holbrow J, Chemick V. The Effect of High Doses of Inhaled Salbutamol and Ipratropium Bromide in Patients With Stable Cystic Fibrosis. *Chest*. 1 sept 1993;104(3):842-6.
42. Urquhart DS, Saynor ZL. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? *Paediatric Respiratory Reviews*. 1 juin 2018;27:28-32.
43. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The Prognostic Value of Exercise Testing in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 17 déc 1992;327(25):1785-8.
44. Fretzayas A, Douros K, Moustaki M, Loukou I. Applications of lung clearance index in monitoring children with cystic fibrosis. *World J Clin Pediatr*. 9 avr 2019;8(2):15-22.
45. Cm O, P A, S S, A B, A W, C O, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF [Internet]. Vol. 66, *Thorax*. *Thorax*; 2011 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422040/>

46. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 mars 2014;13(2):123-38.
47. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical Significance of Microbial Infection and Adaptation in Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 janv 2011;24(1):29-70.
48. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 1 mai 2001;138(5):699-704.
49. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Faiz AR, Lee J-H, Zhang Y, et al. Nontuberculous Mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2003;167(6):828-34.
50. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 janv 2013;12(1):74-80.
51. Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 sept 2011;10(5):298-306.
52. Caudri D, Turkovic L, Ng J, Klerk NH de, Rosenow T, Hall GL, et al. The association between Staphylococcus aureus and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 juill 2018;17(4):462-9.
53. Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(S3):S64-74.
54. Wolter DJ, Onchiri FM, Emerson J, Precit MR, Lee M, McNamara S, et al. Prevalence and clinical associations of Staphylococcus aureus small-colony variant respiratory infection in children with cystic fibrosis (SCVSA): a multicentre, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 déc 2019;7(12):1027-38.
55. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis\*. *Pediatric Pulmonology*. 2001;32(5):356-66.
56. Caskey S, Stirling J, Moore JE, Rendall JC. Occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* in waters: implications for patients with cystic fibrosis (CF). *Letters in Applied Microbiology*. 2018;66(6):537-41.
57. Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, Thompson V, Ramsey BW, Morgan W, et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 sept 2012;11(5):446-53.
58. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Høiby N, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nature Reviews Microbiology*. déc 2012;10(12):841-51.
59. Pm F, J C, Ls B, Mj R, Z L, Mr K, et al. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology*. 1 août 2009;252(2):534-43.
60. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. janv 2004;17(1):57-71.

61. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 janv 2012;25(1):2-41.
62. Wainwright CE, France MW, O'Rourke P, Anuj S, Kidd TJ, Nissen MD, et al. Cough-generated aerosols of *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative bacteria from patients with cystic fibrosis. *Thorax*. nov 2009;64(11):926-31.
63. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(10):1276-82.
64. Hansen CR. *Stenotrophomonas maltophilia*: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2012;18(6):628-31.
65. Drevinek P, Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect*. juill 2010;16(7):821-30.
66. Mahenthiralingam E, Vandamme P, Campbell ME, Henry DA, Gravelle AM, Wong LT, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2001;33(9):1469-75.
67. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 avr 2019 [cité 1 sept 2020];2019(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471232/>
68. Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. sept 2003;4(3):172-7.
69. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. déc 1998;26(6):371-9.
70. Wang EE, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 27 déc 1984;311(26):1653-8.
71. Kiedrowski MR, Bomberger JM. Viral-Bacterial Co-infections in the Cystic Fibrosis Respiratory Tract. *Front Immunol*. 2018;9:3067.
72. Johansen HK, Høiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax*. févr 1992;47(2):109-11.
73. Tracy MC, Moss RB. The myriad challenges of respiratory fungal infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S75-85.
74. Masson E. Rôle des champignons dans la pathologie respiratoire au cours de la mucoviscidose [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/158829/article/role-des-champignons-dans-la-pathologie-respiratoi>
75. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Thorac Surg Clin*. févr 2019;29(1):95-108.

76. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Sermet-Gaudelus I, Veziris N, Cambau E. Infections caused by *Mycobacterium abscessus*: epidemiology, diagnostic tools and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(12):1139-54.
77. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman RV, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2005;171(6):621-6.
78. 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.
79. Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):380-5.
80. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* nov 2017;16 Suppl 2:S70-8.
81. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* nov 2017;16 Suppl 2:S32-9.
82. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* juin 2011;10 Suppl 2:S24-28.
83. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 1 avr 2013;11(4):333-42.
84. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* nov 2017;16 Suppl 2:S50-61.
85. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Corvol H, Knowles MR, Durie PR, et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1207-1215.e3.
86. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros.* nov 2017;16 Suppl 2:S2-13.
87. van der Doef HPJ, Arets HGM, Froeling SP, Westers P, Houwen RHJ. Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr.* nov 2009;155(5):629-33.
88. DiMango E, Walker P, Keating C, Berdella M, Robinson N, Langfelder-Schwind E, et al. Effect of esomeprazole versus placebo on pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine.* 15 févr 2014;14(1):21.
89. DRAY X, HUBERT D, MUNCK A, CORMIER C, MOREAU J, MARTEAU P. Dénutrition et déminéralisation osseuse chez l'adulte atteint de mucoviscidose. *Gastroentérol clin biol.* 2006;30(11):1257-64.
90. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WMC, Heijerman HGM. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 1 nov 2016;15(6):816-24.

91. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 1 sept 2000;55(9):798-804.
92. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Les manifestations rhumatologiques de la mucoviscidose. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2003;70(9):703-12.
93. Hubert D, Patrat C, Guibert J, Thiounn N, Bienvenu T, Viot G, et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. *Hum Reprod*. 1 mai 2006;21(5):1232-6.
94. Epelboin S, Hubert D, Patrat C, Abirached F, Bienvenu T, Lepercq J. Management of assisted reproductive technologies in women with cystic fibrosis. *Fertility and Sterility*. déc 2001;76(6):1280-1.
95. N D-D, D H, Pr B, R K, V V, D D. [Severe dehydration and August 2003 heat wave in a cohort of adults with cystic fibrosis]. *Presse Med*. 1 mai 2005;34(9):647-8.
96. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 1 déc 2014;69(12):1090-7.
97. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2011;184(10):1147-52.
98. Caimmi D, Tremblay F, Chiron R. Mucoviscidose et allergie aux antibiotiques. *Revue Française d'Allergologie*. 1 nov 2013;53:39-44.
99. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst*. 16 janv 2013;105(2):122-9.
100. Plan national de soins Mucoviscidose 2017 [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
101. David V, Berville C, Verstraete M, Marchand C, Iguenane J, Ravilly S. Patient education for children with cystic fibrosis: feasibility and proposal of a specific longitudinal educational pathway, including group sessions. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ*. 1 déc 2010;2(2):S133-7.
102. Bregnballe V, Boisen KA, Schiøtz PO, Pressler T, Lomborg K. Flying the nest: a challenge for young adults with cystic fibrosis and their parents. *Patient Prefer Adherence*. 13 févr 2017;11:229-36.
103. Vion Genovese V, Perceval M, Buscarlet-Jardine L, Pinsault N, Gauchet A, David V, et al. Critères de qualité pour la transition dans la mucoviscidose en France (suivi des adolescents, des familles et des équipes, pour une transition idéale en mucoviscidose – analyse des pratiques professionnelles). *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 mai 2019;36(5):565-77.
104. Waters V. New treatments for emerging cystic fibrosis pathogens other than *Pseudomonas*. *Curr Pharm Des*. 2012;18(5):696-725.

105. Avis HAS e-flow [Internet]. 2010 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/avis\\_eflow\\_rapid\\_-\\_cnedimts\\_du\\_20\\_avril\\_2010\\_2460.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/avis_eflow_rapid_-_cnedimts_du_20_avril_2010_2460.pdf)
106. Blau H, Mussaffi H, Zahav MM, Prais D, Livne M, Czitron BM, et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child: Care, Health and Development*. 2007;33(4):491-5.
107. Bell J, Alexander L, Carson J, Crossan A, McCaughan J, Mills H, et al. Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations. *Breathe* [Internet]. 1 juin 2020 [cité 10 sept 2020];16(2). Disponible sur: <https://breathe.ersjournals.com/content/16/2/190328>
108. Masson E. Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/889273/article/mucoviscidose-et-traitements-inhales-quoi-de-neuf>
109. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2006;173(12):1356-62.
110. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2006;354(3):229-40.
111. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 8 sept 1994;331(10):637-42.
112. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1 oct 2003;290(13):1749-56.
113. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2015;34(6):1071-9.
114. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cité 10 sept 2020];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002769.pub5/full>
115. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abély M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros*. mars 2016;15(2):204-12.
116. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
117. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
118. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 déc 2005;29(12):1279-85.



119. calendrier\_vaccinal\_29juin20.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_29juin20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf)
120. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [cité 3 sept 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full>
121. Ridderberg W, Wang M, Nørskov-Lauritsen N. Multilocus Sequence Analysis of Isolates of *Achromobacter* from Patients with Cystic Fibrosis Reveals Infecting Species Other than *Achromobacter xylosoxidans*. *J Clin Microbiol*. août 2012;50(8):2688-94.
122. Vandamme PA, Peeters C, Cnockaert M, Gomila M, Moore ERB, Spilker T, et al. Reclassification of *Achromobacter spiritinus* Vandamme et al. 2013 as a later heterotypic synonym of *Achromobacter marplatensis* Gomila et al. 2011. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1 avr 2016;66(4):1641-4.
123. Spilker T, Vandamme P, Lipuma JJ. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. mai 2013;12(3):298-301.
124. Dupont C, Michon A-L, Jumas-Bilak E, Nørskov-Lauritsen N, Chiron R, Marchandin H. Inpatient diversity of *Achromobacter* spp. involved in chronic colonization of Cystic Fibrosis airways. *Infect Genet Evol*. juin 2015;32:214-23.
125. Ridderberg W, Bendstrup KEM, Olesen HV, Jensen-Fangel S, Nørskov-Lauritsen N. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. *J Cyst Fibros*. déc 2011;10(6):466-9.
126. Pereira RHV, Carvalho-Assef AP, Albano RM, Folescu TW, Jones MCMF, Leão RS, et al. *Achromobacter xylosoxidans*: Characterization of Strains in Brazilian Cystic Fibrosis Patients. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 oct 2011;49(10):3649-51.
127. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*. déc 2009;136(6):1554-60.
128. US Cystic fibrosis foundation 2017 Patient Registry Annual Data Report. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. 2017;96.
129. Cystic Fibrosis Canada [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cysticfibrosis.ca/>
130. ECFS Patient Registry. [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf). 2017;149.
131. rapport registre belge 2017. [https://www.muco.be/wp-content/uploads/2019/12/rapport\\_bcf\\_2017\\_4tma.pdf](https://www.muco.be/wp-content/uploads/2019/12/rapport_bcf_2017_4tma.pdf) [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.muco.be/wp-content/uploads/2019/12/rapport\\_bcf\\_2017\\_4tma.pdf](https://www.muco.be/wp-content/uploads/2019/12/rapport_bcf_2017_4tma.pdf)
132. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. août 2002;34(2):101-4.
133. Amoureux-Boyer LB. *Achromobacter xylosoxidans*: epidemiology among cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy and environmental reservoir [Internet] [Theses]. Université de Bourgogne; 2013 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01136694>

134. L S, Y C, S T, P SG, J Z, Z L, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 1 nov 2001;39(11):3942-5.
135. Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Abachin E, Quesnes G, Lenoir G, Berche P, et al. Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches atypiques de bacilles à Gram négatif non fermentants isolées chez des patients atteints de mucoviscidose. *Pathologie Biologie*. 1 sept 2003;51(7):405-11.
136. Garrigos T, Neuwirth C, Chapuis A, Bador J, Amoureux L, Collaborators. Development of a database for the rapid and accurate routine identification of *Achromobacter* species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Clin Microbiol Infect*. 10 avr 2020;
137. Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. A Multilocus Sequence Typing Scheme Implies Population Structure and Reveals Several Putative Novel *Achromobacter* Species. *J Clin Microbiol*. sept 2012;50(9):3010-5.
138. Coward A, Kenna DTD, Perry C, Martin K, Doumith M, Turton JF. Use of *nrdA* gene sequence clustering to estimate the prevalence of different *Achromobacter* species among Cystic Fibrosis patients in the UK. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 juill 2016;15(4):479-85.
139. Hu Y, Zhu Y, Ma Y, Liu F, Lu N, Yang X, et al. Genomic Insights into Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in *Achromobacter xylosoxidans*. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2015;59(2):1152-61.
140. Bador J, Amoureux L, Blanc E, Neuwirth C. Innate Aminoglycoside Resistance of *Achromobacter xylosoxidans* Is Due to *AxyXY-OprZ*, an RND-Type Multidrug Efflux Pump. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2013;57(1):603-5.
141. Liu C, Guo J, Yan W, Jin Y, Pan F, Fang X, et al. Hospital-acquired pneumonia due to *Achromobacter xylosoxidans* in the elderly: A single-center retrospective study in Beijing. *J Infect Dev Ctries*. 30 janv 2017;11(1):10-8.
142. Reverdy ME, Freney J, Fleurette J, Coulet M, Surgot M, Marmet D, et al. Nosocomial colonization and infection by *Achromobacter xylosoxidans*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 févr 1984;19(2):140-3.
143. Marion-Sanchez K, Pailla K, Olive C, Le Coutour X, Derancourt C. *Achromobacter* spp. healthcare associated infections in the French West Indies: a longitudinal study from 2006 to 2016. *BMC Infect Dis* [Internet]. 10 sept 2019 [cité 7 sept 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734299/>
144. Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in neonates: clinical features and outcome. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/23742802>
145. Amoureux L, Bador J, Verrier T, Mjahed H, Curraize CD, Neuwirth C. *Achromobacter xylosoxidans* is the predominant *Achromobacter* species isolated from diverse non-respiratory samples. *Epidemiology & Infection*. déc 2016;144(16):3527-30.
146. Jd K, Mj T. Occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative nonfermentative bacilli in cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 mars 1985;3(2):149-58.

147. Fabbri A, Tacchella A, Manno G, Viscoli C, Palmero C, Gargani GF. Emerging microorganisms in cystic fibrosis. *Chemioterapia : international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy*. 1987;6(1):32-7.
148. Rønne Hansen C, Pressler T, Høiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. déc 2006;5(4):245-51.
149. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. janv 2010;9(1):51-8.
150. Llorca Otero L, Girón Moreno R, Buendía Moreno B, Valenzuela C, Guiu Martínez A, Alarcón Cavero T. *Achromobacter xylosoxidans* infection in an adult cystic fibrosis unit in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 mars 2016;34(3):184-7.
151. Firmida MC, Pereira RHV, Silva EASR, Marques EA, Lopes AJ. Clinical impact of *Achromobacter xylosoxidans* colonization/infection in patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res [Internet]*. 23 févr 2016 [cité 31 août 2020];49(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792508/>
152. Edwards BD, Greysson-Wong J, Somayaji R, Waddell B, Whelan FJ, Storey DG, et al. Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. *J Clin Microbiol*. juill 2017;55(7):2074-85.
153. Tetart M, Wallet F, Kyheng M, Leroy S, Perez T, Rouzic OL, et al. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Research [Internet]*. 1 oct 2019 [cité 30 août 2020];5(4). Disponible sur: <https://openres.ersjournals.com/content/5/4/00051-2019>
154. Moissenet D, Baculard A, Valcin M, Marchand V, Tournier G, Garbarg-Chenon A, et al. Colonization by *Alcaligenes xylosoxidans* in Children with Cystic Fibrosis: A Retrospective Clinical Study Conducted by Means of Molecular Epidemiological Investigation. *Clin Infect Dis*. 1 févr 1997;24(2):274-5.
155. Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM, Burns JL. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. oct 2001;39(10):3597-602.
156. Kanellopoulou M, Pournaras S, Iglezos H, Skarmoutsou N, Papafrangas E, Maniatis AN. Persistent colonization of nine cystic fibrosis patients with an *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* clone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2004;23(4):336-9.
157. Van daele S, Verhelst R, Claeys G, Verschraegen G, Franckx H, Van Simaey L, et al. Shared Genotypes of *Achromobacter xylosoxidans* Strains Isolated from Patients at a Cystic Fibrosis Rehabilitation Center. *J Clin Microbiol*. juin 2005;43(6):2998-3002.
158. Cools P, Ho E, Vranckx K, Schelstraete P, Wurth B, Franckx H, et al. Epidemic *Achromobacter xylosoxidans* strain among Belgian cystic fibrosis patients and review of literature. *BMC Microbiol [Internet]*. 24 juin 2016 [cité 1 juill 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919866/>

159. Hansen CR, Pressler T, Ridderberg W, Johansen HK, Skov M. *Achromobacter* species in cystic fibrosis: cross-infection caused by indirect patient-to-patient contact. *J Cyst Fibros*. déc 2013;12(6):609-15.
160. Dupont C, Jumas-Bilak E, Doisy C, Aujoulat F, Chiron R, Marchandin H. Chronic Airway Colonization by *Achromobacter xylosoxidans* in Cystic Fibrosis Patients Is Not Sustained by Their Domestic Environment. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 15 nov 2018 [cité 7 sept 2020];84(23). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238067/>
161. Infections broncho-pulmonaires. In: REMIC Référentiel en microbiologie médicale. 6ème édition. Broché; 2018.
162. conférence de consensus sur l'antibiothérapie dans la mucoviscidose 2002. [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_court.pdf](https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/Mucovisc_pneumo_infectio_court.pdf)
163. Trancassini M, Iebba V, Citerà N, Tuccio V, Magni A, Varesi P, et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front Microbiol* [Internet]. 3 avr 2014 [cité 31 août 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982067/>
164. Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. Use of FEV1 in Cystic Fibrosis Epidemiologic Studies and Clinical Trials: A Statistical Perspective for the Clinical Researcher. *J Cyst Fibros*. mai 2017;16(3):318-26.
165. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. févr 2006;61(2):155-7.
166. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 1 sept 2005;26(3):458-61.
167. Godbert B, Briault A. Cystic fibrosis: *Achromobacter xylosoxidans* colonized patients have more severe respiratory disease. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 sept 2013 [cité 31 août 2020];42(Suppl 57). Disponible sur: [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P1175](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1175)
168. van Heeckeren AM, Tscheikuna J, Walenga RW, Konstan MW, Davis PB, Erokwu B, et al. Effect of *Pseudomonas* infection on weight loss, lung mechanics, and cytokines in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2000;161(1):271-9.

# Annexes

---

## Annexe 1. Questionnaire Google docs d'évaluation des pratiques de prise en charge d'*Achromobacter xylosoxidans*

### Au niveau bactériologique :

- Vos bactériologistes vous rendent ils l'identification quel que soit l'inoculum ? O/N
- Si oui pour quel inoculum un antibiogramme est-il fait ?  $10^2$   $10^4$   $>10^5$   $>10^7$

### Au niveau clinique :

- Si un *Achromobacter* est rendu dans l'ECBC le traitez-vous toujours ? O/N
- Vous le traitez dès la première identification ? O/N
- Si le patient présente plusieurs germes à l'ECBC vous élargissez votre antibiothérapie en le prenant en compte ? O/N
- Si vous ne le traitez pas toujours quels sont les éléments qui vous conduisent à le prendre en compte ?
  - Inefficacité (ou mauvaise efficacité) d'une cure adaptée aux autres pathogènes de ECBC
  - Colonisation exclusive à *Achromobacter*
  - Importance de l'inoculum de l'*Achromobacter*
  - autre : .....
- Avez-vous eu des patients avec une dégradation respiratoire attribuable à l'*Achromobacter* ? O/N
- Si oui combien dans les 5 dernières années ? <5/ entre 5 et 10 />10

**Annexe 2. Tableau A : VEMS moyen en pourcentage chez les cas versus chez les témoins avant et après colonisation chronique par *Achromobacter xylosoxidans***

VEMS	Moyenne (écart-type)		P-value*
	Cas	Témoins	
T-2	85.20 (28.79)	87.91 (21.81)	0.44
T-1	<b>75.46</b> (26.87)	<b>89.33</b> (25.01)	0.01
T0	<b>80.04</b> (31.48)	<b>87.75</b> (25.89)	0.05
T+1	80.06 (30.46)	89.28 (27.76)	0.09
T+2	74.88 (28.59)	84.84 (28.02)	0.08

\*test de wilcoxon pour séries appariées



**Annexe 3. Tableau B : Résultats de l'analyse linéaire mixte en temps continu concernant le VEMS moyen des cas versus témoins après colonisation chronique.**

	<b>Coefficient (Sd)</b>	<b>p-value</b>
<b>B<sub>0</sub></b>	<b>88.79 (17.29)</b>	
<b>B<sub>1</sub></b>	<b>-8.99 (3.97)</b>	<b>0.03</b>
<b>B<sub>2</sub></b>	<b>-1.16 (0.79)</b>	<b>0.14</b>
<b>B<sub>3</sub></b>	<b>-0.94 (1.12)</b>	<b>0.40</b>

Analyse des données :

B<sub>0</sub> représente le VEMS Moyen des témoins au moment de la colonisation chronique

B<sub>1</sub> représente la différence en pourcentage du VEMS entre le VEMS moyen des cas et des témoins au moment de la colonisation chronique confirmant de manière significative (p=0,03) un VEMS moyen moindre chez les cas que chez les témoins comme décrit précédemment.

B<sub>2</sub> représente la variation annuelle en pourcentages du VEMS au cours du temps chez les témoins

B<sub>3</sub> représente la variation annuelle du VEMS en pourcentage des cas par rapport aux témoins.



**Annexe 4. Tableau C : Nombre d'exacerbations annuelles chez les cas et les témoins avant et après colonisation par *Achromobacter xylosoxidans***

Exacerbation	Médiane (IQ)		P-value*
	Cas	Témoins	
T-2	2 (1-4)	2 (1-2)	0.09
T-1	2 (1-3)	2 (1-3)	0.52
T0	<b>3 (2-4)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>0.02</b>
T+1	<b>3 (1-4)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>0.03</b>
T+2	<b>3 (2-5)</b>	<b>2 (0-3)</b>	<b>0.01</b>

\*Test de wilcoxon



## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **ACHROMOMUCO : Impact de la colonisation bronchique chronique à *Achromobacter xylosoxidans* sur la fonction respiratoire des patients suivis dans les Centres de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose du Sud-Ouest.**

---

Introduction : La prévalence d'*Achromobacter xylosoxidans* dans la population atteinte de mucoviscidose est en constante augmentation. Son impact clinique n'est pas consensuel. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les conséquences de la colonisation bronchique chronique par cette bactérie en termes de fonction respiratoire, nombre d'exacerbations, cures antibiotiques et état nutritionnel.

Méthode : Étude cas-témoins au sein des CRCM mixte du CHU de Limoges, pédiatrique du CHU de Bordeaux et adulte du CHU de Toulouse. De 2005 à 2020, 25 cas ont été identifiés définis par 50% des cultures d'expectorations positives pour Ax sur une année avec au moins 3prélèvements. 25 témoins ont été appariés sur l'âge, le sexe et le statut pancréatique.

Résultats : Le VEMS au moment de la colonisation chronique était plus bas chez les cas que les témoins ( $p=0,03$ ). Il n'a pas été mis en évidence de déclin annuel significatif du VEMS moyen des cas par rapport aux témoins après mise en évidence de la colonisation chronique ( $p=0,40$ ). On notait un nombre d'exacerbations plus importants l'année de la colonisation et dans les deux ans suivants (médiane à 3 versus 2  $p= 0,02$  à T0,  $p= 0,03$  à T1,  $p=0,01$  à T2). De même les patients colonisés recevaient plus d'antibiothérapies intraveineuses (médiane à 1 versus 0  $p=0,02$  à T0, médiane à 1 versus 0  $p<0,01$  à un an de la colonisation chronique et, médiane à 2 versus 0  $p=0,02$  à deux ans de la colonisation chronique). Au plan nutritionnel, chez les adultes de l'échantillon, l'IMC était plus bas chez les cas l'année suivant la colonisation chronique (19,24 kg/m<sup>2</sup> +/- 2,5 versus 21,3 kg/m<sup>2</sup> +/- 2,02  $p=0,02$ ) ; chez les enfants le Z-score de l'IMC était plus bas deux ans après la colonisation chronique chez les cas par rapport aux témoins (-0,55 versus 0,01  $p= 0,05$ ).

Conclusions : Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de déclin significatif du VEMS au cours du temps après colonisation chronique à Ax. Cette bactérie semble cependant majorer le nombre d'exacerbations et cures d'antibiotiques chez les patients atteints de mucoviscidose et avoir un impact sur le statut nutritionnel.

---

Mots-clés : *Mucoviscidose, Achromobacter xylosoxidans*

## **ACHROMOMUCO: Impact of chronic *Achromobacter xylosoxidans* lung isolation on the respiratory function of patients followed in the cystic fibrosis centers of the southwest region of France.**

---

Introduction: The prevalence of *Achromobacter xylosoxidans* lung isolation in cystic fibrosis patients has increased, but the impact on lung function is controversial. The aim of this study was to evaluate the long-term effects of chronic Ax isolation on respiratory function of patients with cystic fibrosis in the first 2 years after identification of Ax isolation.

Methods: This was a case-control retrospective study performed in three cystic fibrosis centers in the southwest region of France. Data for 25 patients with CF who were chronically infected by Ax were evaluated and compared with 25 control CF patients uninfected by Ax.

Results: Infected patients had at baseline a lower FEV1 compared to non-infected patient ( $p=0,03$ ). FEV1 annual decline was not increased in infected patient ( $p=0,40$ ). Infected patients presented more exacerbations from chronic Ax isolation than non-infected and received more antibiotics.

Conclusion: Chronic ax isolation is not associated with a decline in respiratory function in patients with cystic fibrosis.

---

Keywords: Cystic Fibrosis, *Achromobacter xylosoxidans*

