

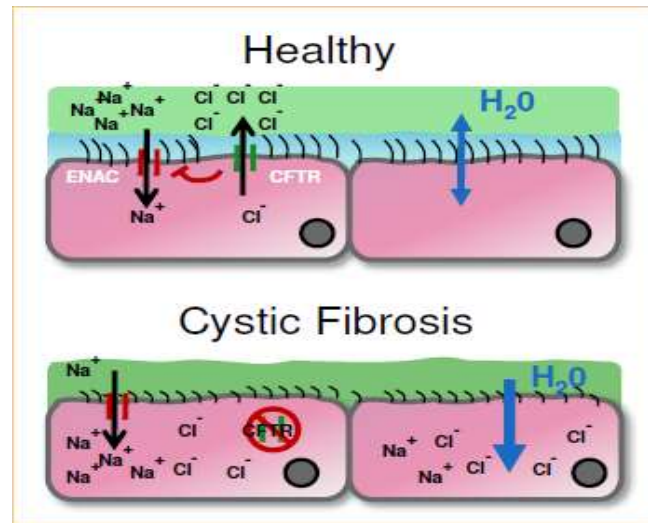
Infection pulmonaire chronique : la Mucoviscidose en 2018

Dr. Michele Porzio
CRCM Adultes Strasbourg

La mucoviscidose

- Maladie génétique secondaire à une anomalie de la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- Héritaire autosomique récessive (1/4000 en France), 6500 patients en France(2015)
- Gène situé sur le chromosome 7 (2000 mutations différentes)
- CFTR: canal chlorure situé au niveau apical des cellules épithéliales

CFTR



- 6 classes de mutation différentes, avec présentation clinique et évolution variable
- F508 del est la mutation plus fréquente (type II, défaut de maturation de la protéine)
- → déshydratation des sécrétions avec déficit de la clearance muco-ciliaire

Tableau 4.3. Proportion et âge des patients selon le génotype

Génotypes	Patients		Age (années)		
	Nombre	%	Moyen	Médian	Max
F508del / F508del	2817	42.0	20.7	19.8	62.1
F508del / Autre	2713	40.5	22.1	19.7	79.7
Autre / Autre	969	14.4	22.1	19	84.1
Sous Total (génotypes renseignés)	6499	96.9	21.5	19.7	84.1
F508del / Non renseigné	72	1.1	31	29.5	81.6
Autre / Non renseigné	64	1.0	30.4	29.35	73
Non renseigné / Non renseigné	72	1.1	38.4	35.25	81.2
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	208	3.1	33.4	30.55	81.6
Total	6707	100			

Manifestations cliniques

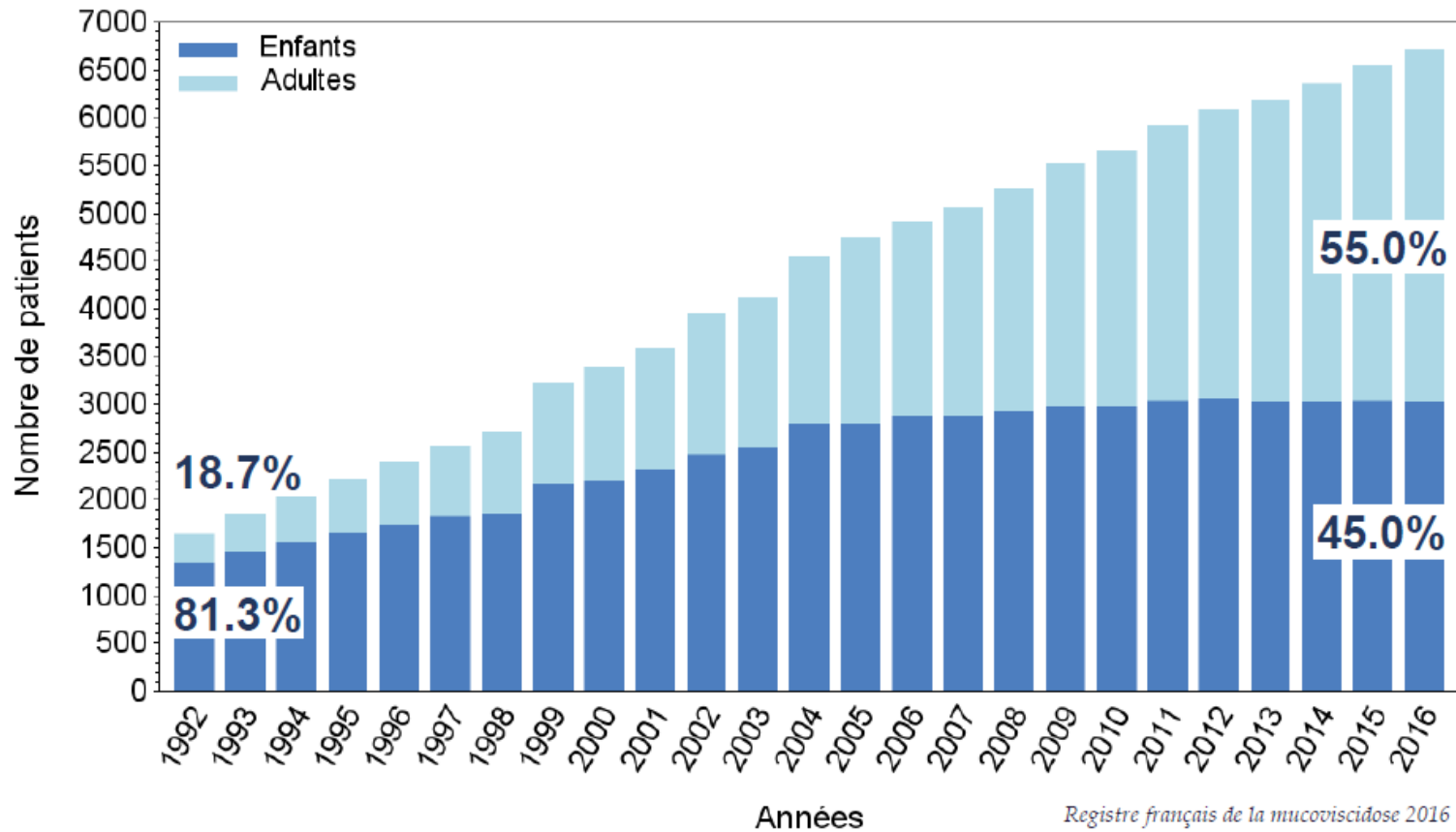
- Insuffisance pancréatique exocrine :
 - ✓ malabsorption chronique
 - ✓ troubles digestifs (diarrhée, occlusion...)
 - ✓ déficit en vitamine liposolubles A, D, E, K, parfois B12
- Diabète
 - ✓ Destruction progressive du pancréas et insulino-résistance secondaire à l'inflammation chronique
 - ✓ 10% à 20 ans, 30 % à 30 ans
- Sinusite chronique
- Atteinte hépatique (hépatomégalie, rarement cirrhose)
- Stérilité (++ hommes)

Manifestations respiratoires

- Principale cause de morbi-mortalité
- Altération de l'évacuation du mucus → apparition précoce d'infection bactériennes ,
fungiques et parasitaires
- Dilatation de bronches et colonisation
bactérienne et fongique
- Exacerbations fréquentes et déclin de la
fonction respiratoire

La mucoviscidose en France

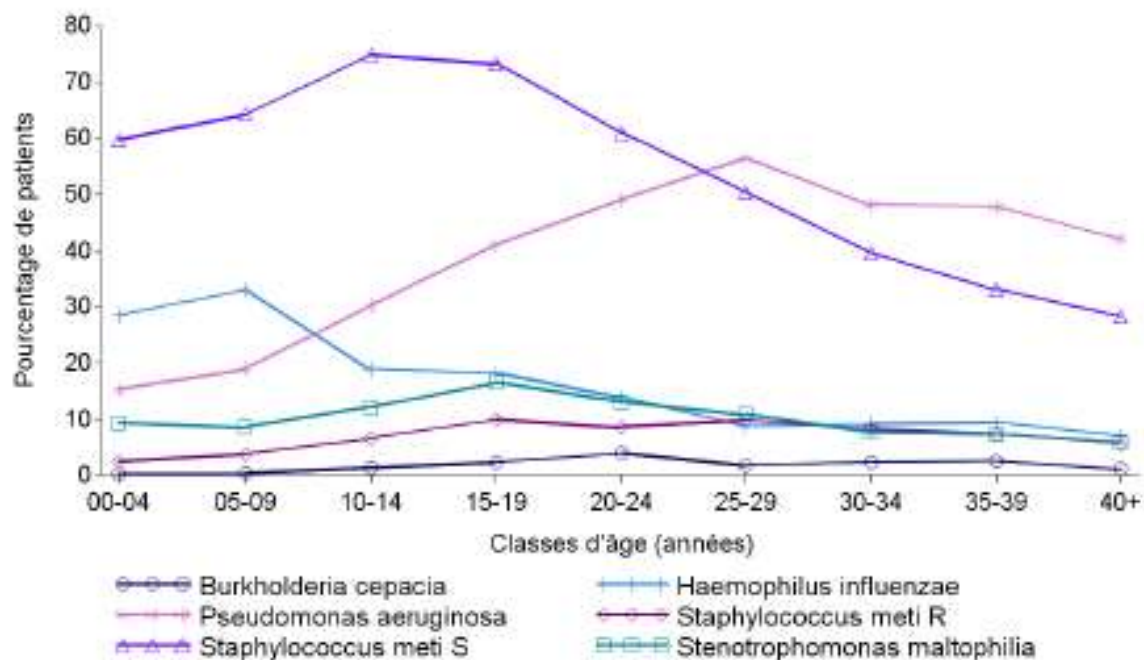
Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992



Infections bactériennes

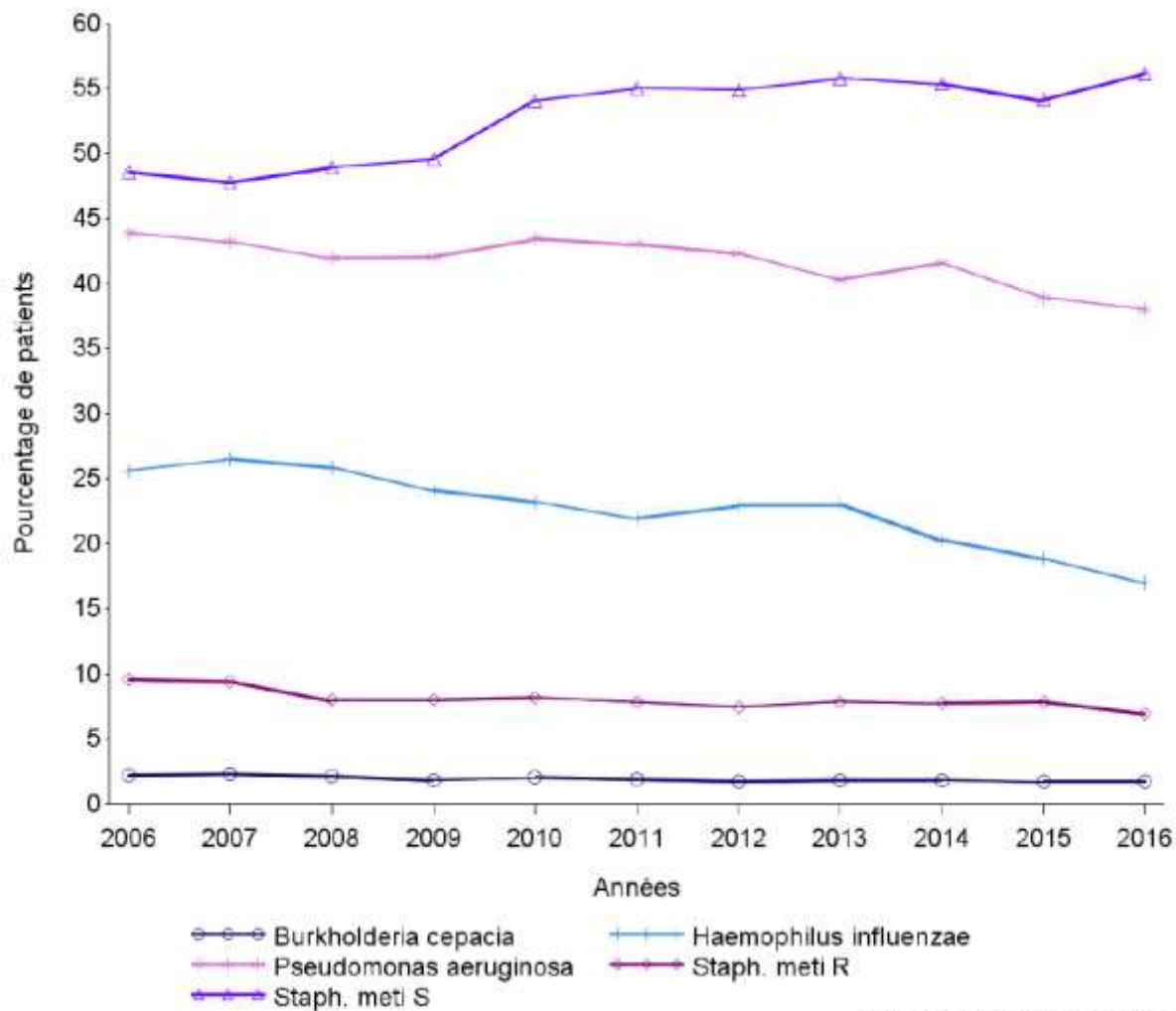
- Primo infection
- Infection intermittente (éradication transitoire > 6 mois)
- Colonisation (éradication impossible et persistance du germe sur 3 prélèvements consécutifs)
- Exacerbation (majoration de la toux, des sécrétions, dyspnée, asthénie...)

Figure 7.1. Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge



Infections bactériennes

Figure 7.3. Répartition des germes respiratoires, évolution entre 2006 et 2016



Infections bactériennes

- *Staphylococcus aureus* (61% des patients)
- *Pseudomonas aeruginosa* (39%, 50% chez les adultes)
- Haemophilus influenzae (18%)
- Stenotrophomonas maltophilia (10%)
- Achromobacter xyloxidans (6%)
- Streptococcus spp. (3%)
- *Burkholderia cepacia spp.* (1,8%)
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT, 6-10%)

Pseudomonas aeruginosa

- **Primo infection** (à traiter toujours!!):
 - ✓ Monothérapie par voie inhalée 2 fois/jour pendant 28 jours (tobramicine, colistiméthate) OR
 - ✓ Bithérapie IV (béta lactamine+aminoside) pendant 14 jours
- **Infection intermittent**
- **Infection chronique:**
 - ✓ Traitement inhalé de fond pour contenir la charge bactérienne (tobramicine, colistiméthate, aztréonam) 1 mois/2 ou par alternance
- **Exacerbation** : bi thérapie (*selon antibiogramme?*) IV pendant au moins 2 semaine (béta lactamine/carbapenème + aminoside); ciprofloxacine?

Staphylococcus aureus

- SAMR (15%)
- **Primo infection (SAMR) :**
 - ✓ bi thérapie orale (ex. fucidine/rifampicine) pendant 3 mois
- **Exacerbations:**
 - ✓ SAMS : amoxi/clav per OS
 - ✓ SAMR: sulfaméthoxazole/thrimethoprim, acide fusidique, rifampicine, cyclines, linézolide, ciprofloxacin per OS
 - ✓ Exacerbation sévère: bi thérapie IV (dont un aminoside) pendant 14 jours

Burkholderia cepacia spp.

- **Primo infection:**

- ✓ Tri antibiothérapie d'emblée selon antibiogramme (++) minocycline, carbapeneme, quinolones, piperacilline, ceftazidime)

- **Infection chronique:**

- ✓ Aucun médicament efficace pour l'instant

- **Exacerbation:**

- ✓ Bi or Tri antibiothérapie selon antibiogramme

Pronostic mauvaise en cas de greffe (contre-indication relative en US et certains centres français)

Stenotrophomonas et Achromobacter

- *Stenotrophomonas*:
 - ✓ Plus fréquent chez des patients traités par infections chroniques à Pseudomonas (++) meropenem)
 - ✓ Pathogénicité discutée (cotrimoxazole très efficace, ticarcilline, temocilline)
- *Achromobacter* :
 - ✓ Souvent multi résistant, pathogénicité discutée
 - ✓ Eradication?
 - ✓ **Exacerbation**: selon antibiogramme (++) meropenem, piperacilline-tazobactam)

Table 3

Recommended antibiotics for therapy against *S. maltophilia* and *A. xyloxidans* in patients with CF*.

Antibiotic	Route of administration	Dose (mg/kg/day)	Administrations per day	Maximum daily dose (g)	
				Oral	IV
Minocyclin	Oral	2–3	1–2	0.2	–
Doxycyclin	Oral	2–3	1	0.2	–
Sulfamethoxazol/trimetoprim	Oral, i.v.	50–100+10–20	2–4	0.48	0.48
Ceftazidime	I.v.	150–200	3	–	12.0
Meropenem	I.v.	100–150	3	–	6
Colistin **	I.v.	2–5	2–4	–	0.48
Tobramycin	I.v.	5–10	1–3	–	0.48
Ciprofloxacin	Oral, i.v.	20–30	2–3	1.5	1.2
Aztreonam	I.v.	150–250	3	–	8.0
Ticarcillin/clavulanic acid	I.v.	200–300/6–10	4–6	–	16.0 (ticar comp)
Piperacillin/tazobactam	I.v.	200–240/25–30	3–4	–	16.0 (piperacillin comp)

* These species are resistant to many antibiotics and easily become resistant to antibiotics during treatment. Susceptibility testing must therefore guide the choice of antibiotics and combination therapy is usually recommended: Aztreonam/ticarcillin/clavulanic acid combination therapy because of synergism against *S. maltophilia*. Tetracyclines should not be used in children. Tobramycin drug levels need to be measured. Drug doses may need to be adapted according to comorbidities. Always check for drug–drug interactions.

MNT

- Facteurs de risque: dénutrition et colonisation aspergillaire
- Surtout MAC et *M. Abscessus spp.* (MABSC)
 - ✓ **MAC:** macrolide + rifampicine + ethambutol +/- amikacine IV (en début de TT)
 - ✓ **MABSC:** cefoxitine +/- carbapénèmes +/- tigecycline en bi ou trithérapie IV pour une durée d'au moins 3 semaines + azithromycine → macrolide + quinolone/cycline + amikacine inhalée

Durée du traitement: 12 mois minimum jusqu'à négativation de l'ECBC

Infection fongiques

- *Candida spp.* (50%): pathogénicité discutée
- *Aspergillus spp* (20-50%)
- *Scedosporium/Pseudallescheria apiospermum*
(3 - 8%)

Aspergillus spp.

- ABPA:
 - ✓ Positivité de la sérologie, présence d'IgE spécifiques, et l'élévation des IgE totales
 - ✓ TT: corticoïdes per OS (ex. prednisolone 1 / 2 mg/Kg/j) pendant 2 mois + azolés (++) Itraconazole)
 - ✓ Omalizumab? Bronchodilatateurs?
- Bronchite aspergillaire
- Colonisation aspergillaire

Virus

- Surtout rhinovirus et VRS (chez l'enfant)
- Evolution en exacerbation en 40-60% des cas, surtout en cas de colonisation à Pseudomonas
- Favorisation de la colonisation bactérienne
- Antibiothérapie prophylactique même en cas d'exacerbation virale
- Vaccin anti grippe ++

Inflammation chronique

- Azithormicine à faible dose (250 mg 3 fois/semaine)
- Corticoïdes inhalé surtout si hyper réactivité bronchique (à discuter en cas d'ABPA)

Grefe

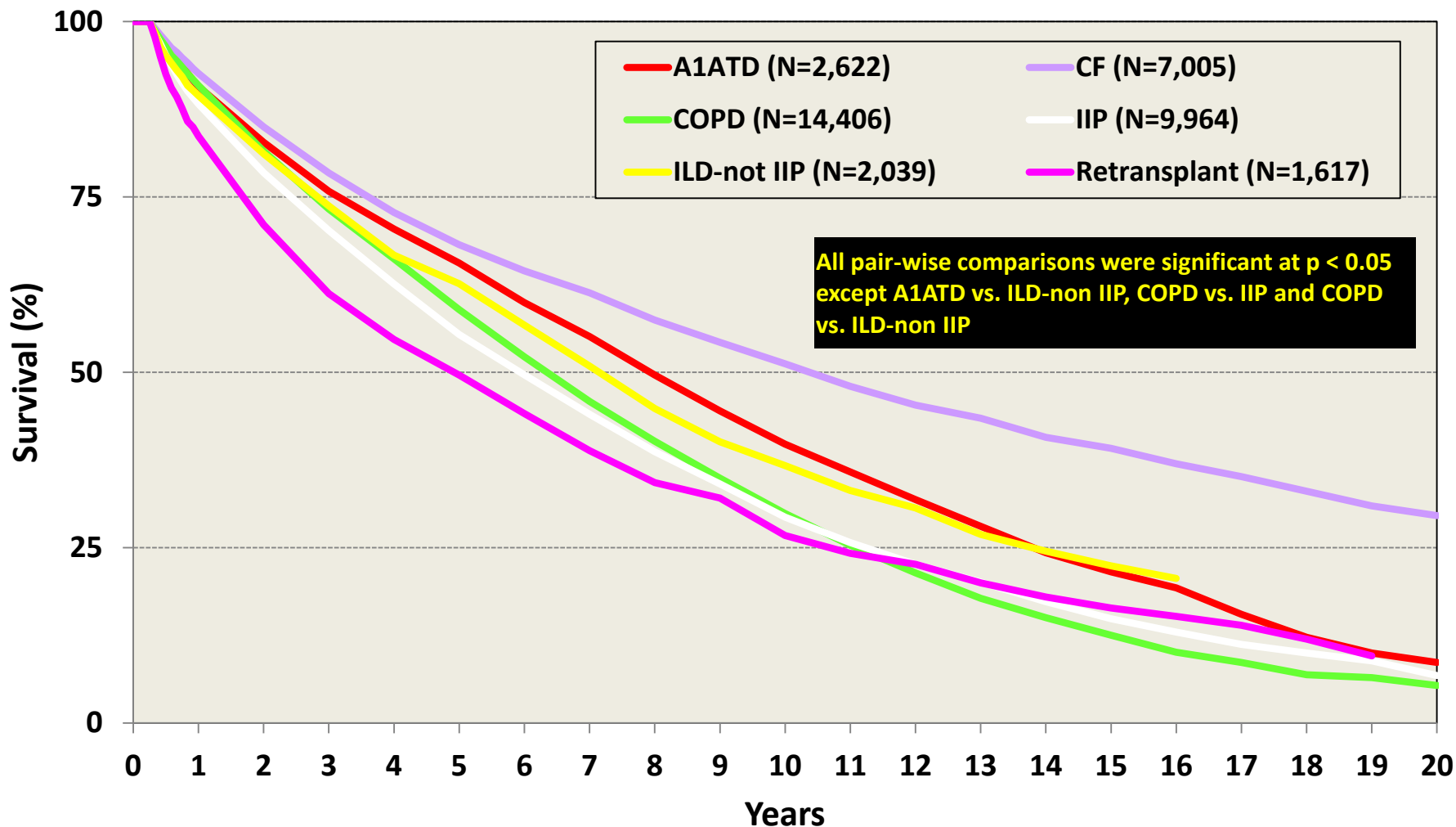
- Unique option en cas d'insuffisance respiratoire avancée
- Meilleur pronostic par rapport aux autres pathologies (moins de comorbidités...)
- Risque de regrefe (patients très jeunes...)

Adult Lung Transplants

Kaplan-Meier Survival by Diagnosis Conditional on

Survival to 3 Months

(Transplants: January 1990 – June 2014)



All pair-wise comparisons were significant at $p < 0.05$ except A1ATD vs. ILD-non IIP, COPD vs. IIP and COPD vs. ILD-non IIP

ORKAMBI®

- Médicament capable de « corriger » les défauts de la protéine CFTR
- Uniquement pour les patients deltaF508 homozygotes
- LUMACAFTOR « correcteur »/IVACAFTOR « potentiateur »
- Efficacité et tolérance très variable