

## UE Dispensation – 04/09/2025

### Mucoviscidose

### Particularités des stratégies anti-infectieuses



Pr Hélène MARCHANDIN - Dr Raphaël CHIRON  
UM/CHU Nîmes - CRCM/CHU Montpellier

### Mucoviscidose

#### Maladie génétique

- autosomique récessive
- la + fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dans populations caucasiennes

7801 patients en France (2023)

Dépistage systématique à la naissance en France depuis 2002

Suivi



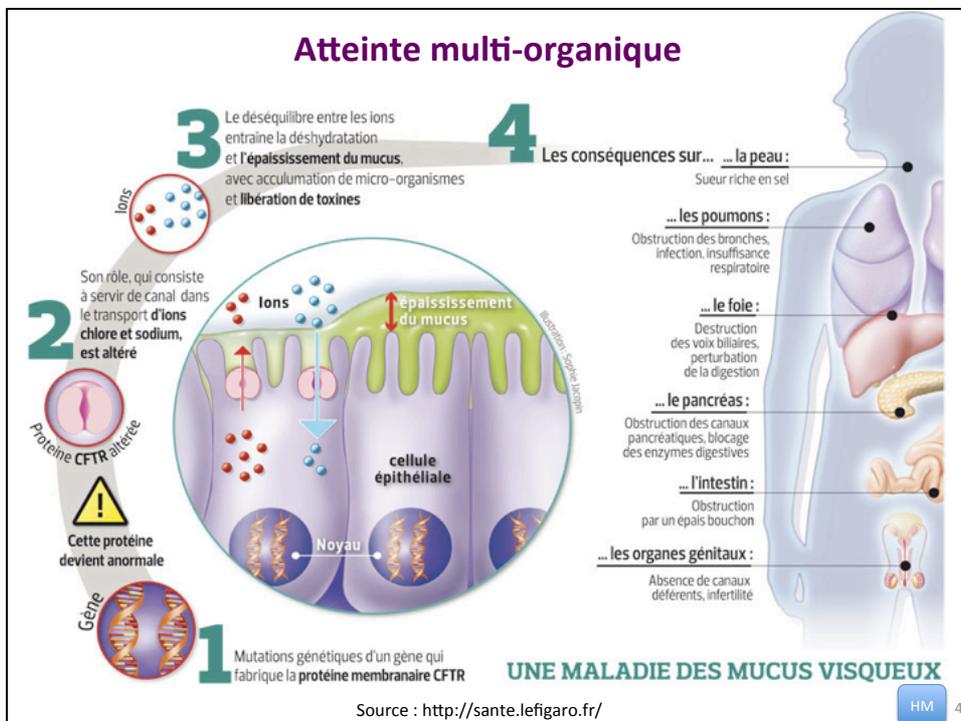
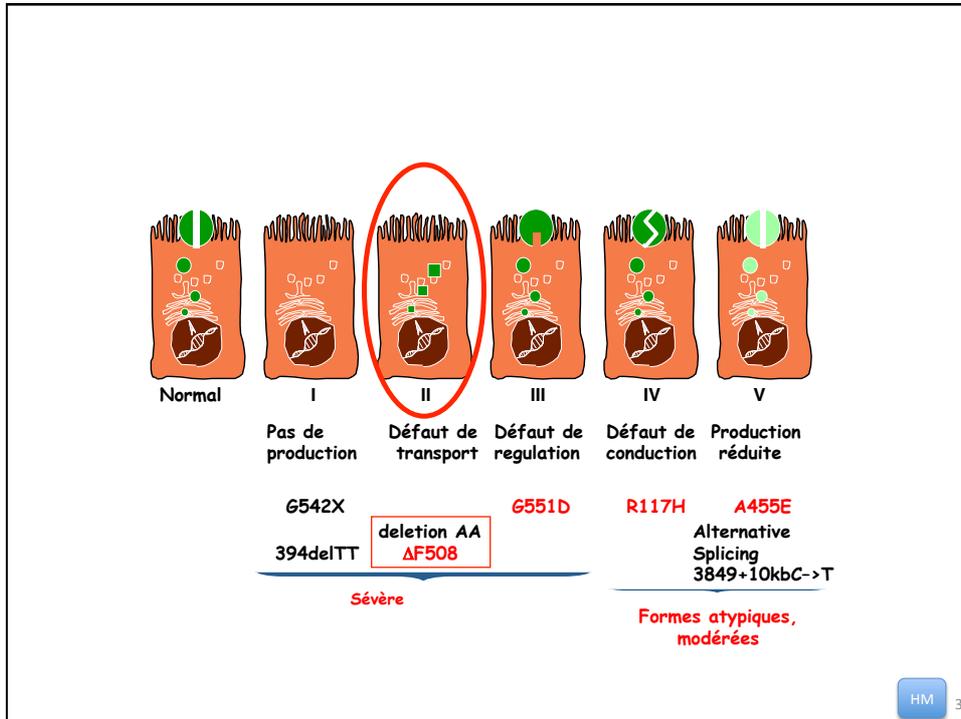
#### Gène codant pour la protéine CFTR muté (bras long chr. 7)

*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

Canal ionique de l'ion chlorure

Nombreuses mutations (>2000) : la + fréquente (80%) : Delta F508

HM 2

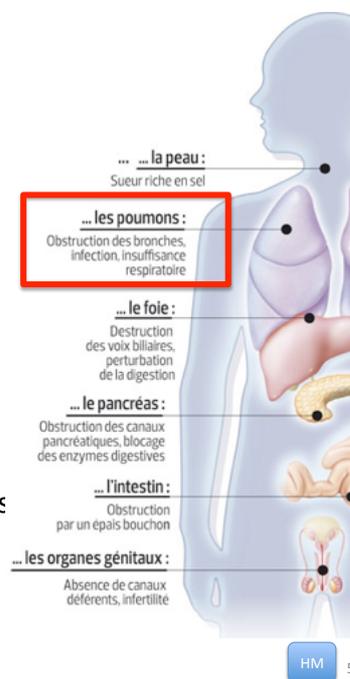


Atteinte des plusieurs organes  
(tractus digestif, cœur, foie, rein)

intervenant dans :

- l'absorption,
- la distribution,
- le métabolisme
- l'élimination des médicaments

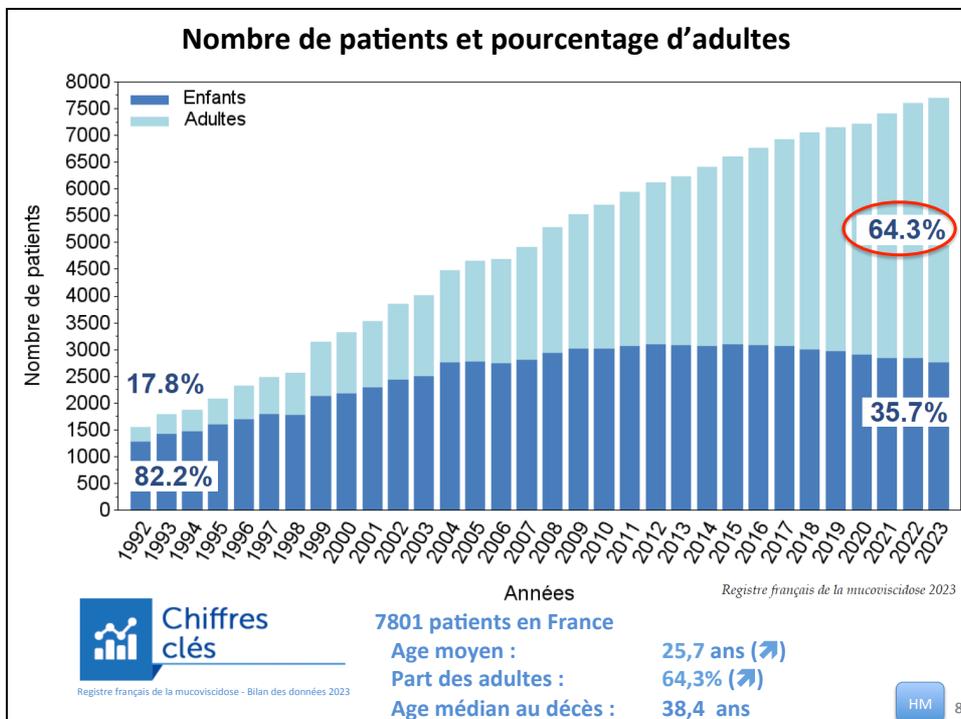
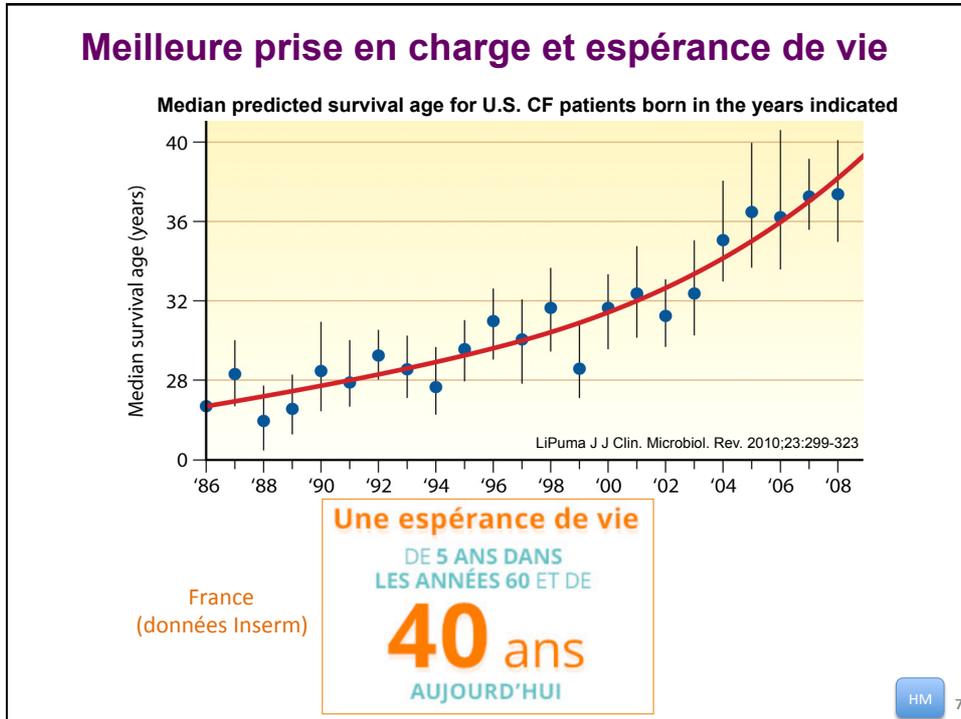
→ diverses modifications pharmacocinétiques

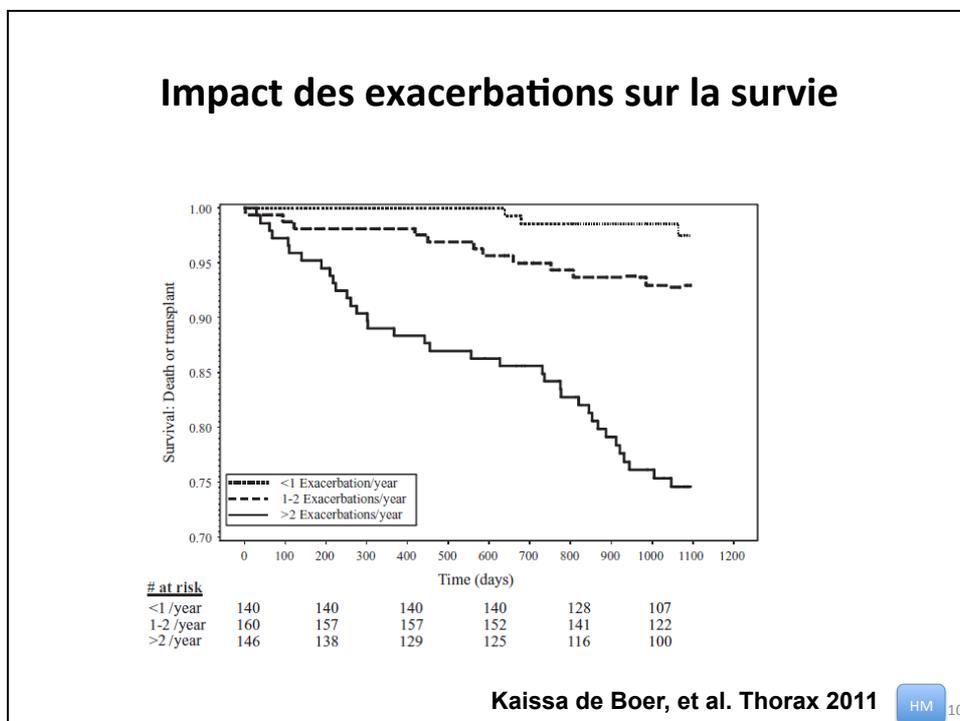
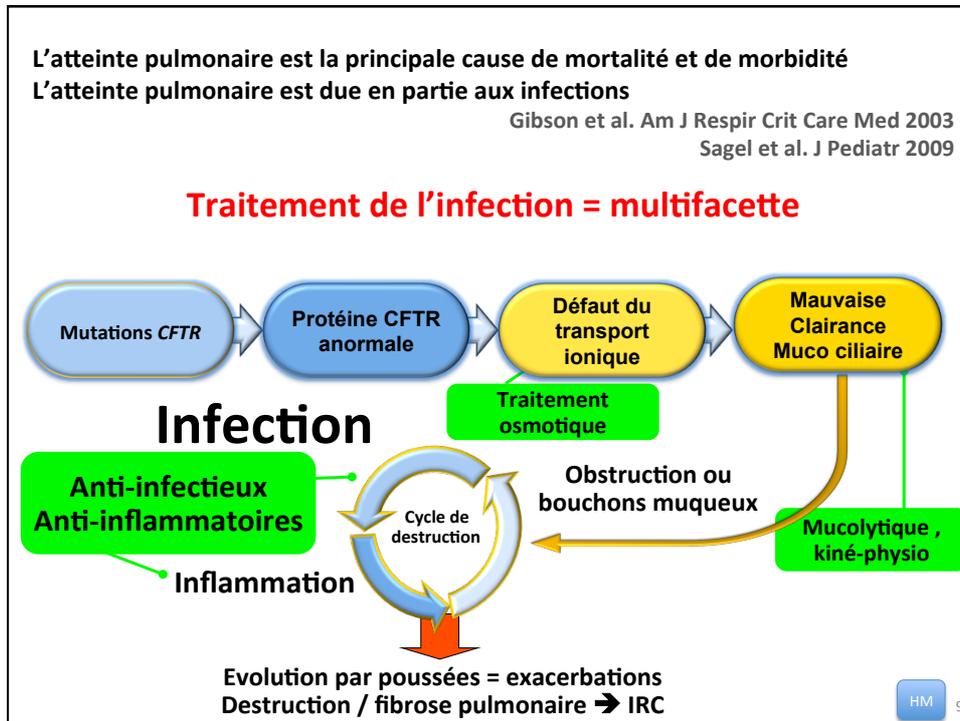


**Rôle +++ de l'infection broncho-pulmonaire**  
1<sup>ère</sup> cause de morbi-mortalité

**Suivi CRCM et microbiologique**  
étape capitale de la prise en charge

**Rôle crucial de la prise en charge**  
**dont antibiothérapie**  
dans l'augmentation de l'espérance de vie





## Stratégies anti-infectieuses non antibiotiques

### • Prévention

- Nutrition → IMC % VEMS
- Activité physique
- Optimisation du drainage bronchique
- Innovations/ recherche
  - Les correcteurs de CFTR
  - Gallium?
  - Phagothérapie?
  - ...

RC

11



## Prévention +++

- **À la maison**
- **En réunion**
- **Au CRCM, en hospitalisation**
- **Avec le matériel**
- **Avec les professionnels**



RC

12

## Vaccination

- **Grippe**
- **Pneumocoque**
- **COVID**
- ...

RC

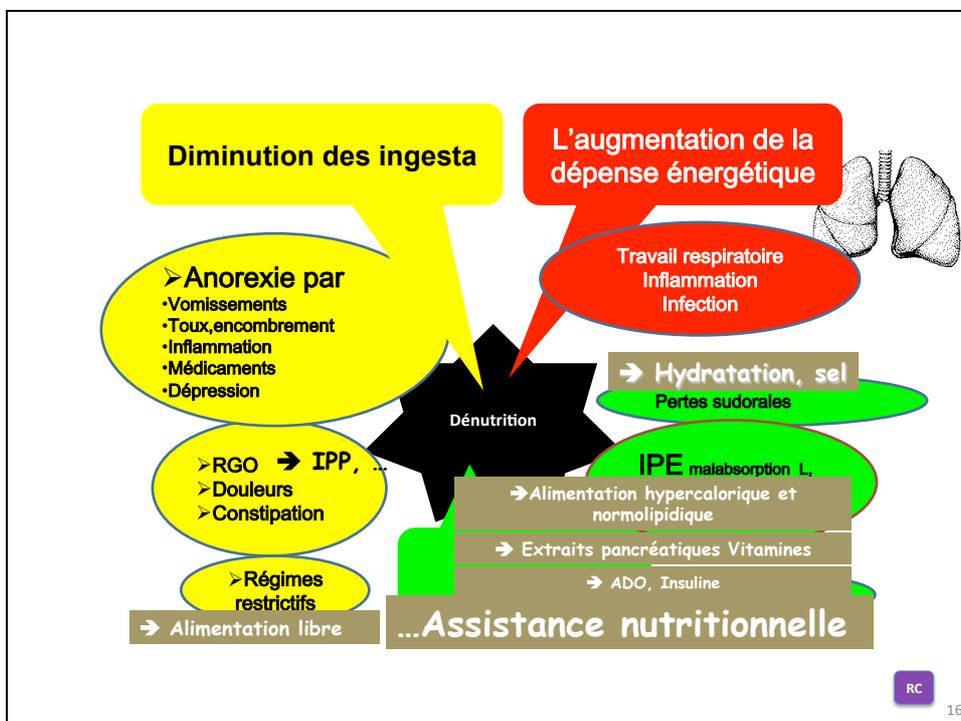
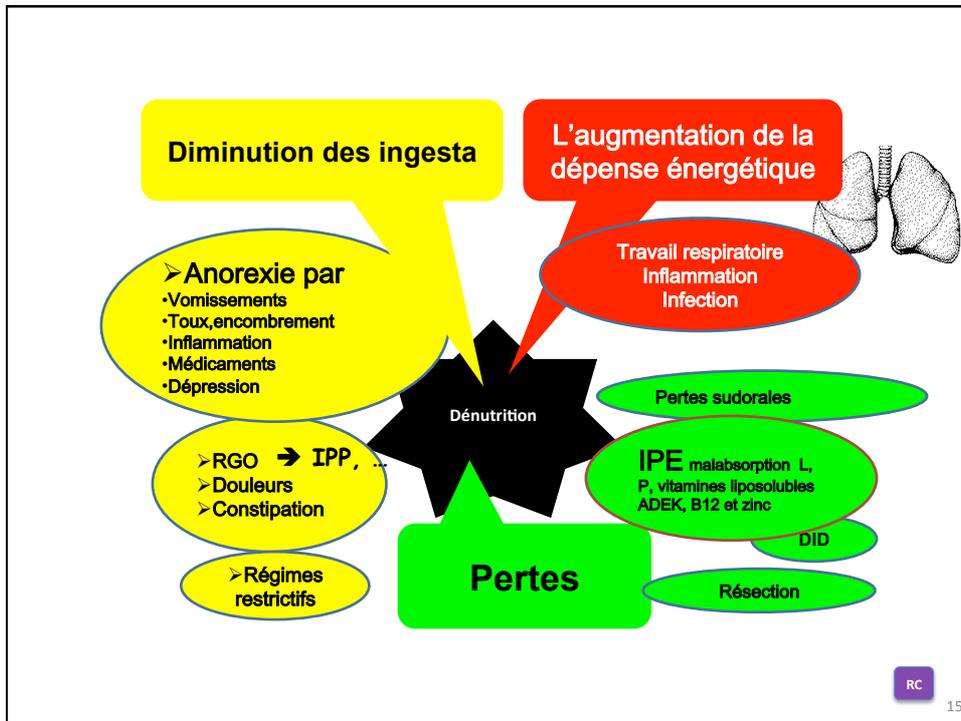
13

## Les stratégies anti-infectieuses non antibiotiques

- Prévention
- **Nutrition → IMC % VEMS**
- **Activité physique**
- **Optimisation du drainage bronchique**
- **Innovations/ recherche**
  - Les correcteurs de CFTR
  - Gallium?
  - Phagothérapie?
  - ...

RC

14



## **Les stratégies anti-infectieuses non antibiotiques**

- Prévention
- Nutrition → IMC % VEMS
- **Activité physique**
- Optimisation du drainage bronchique
- Innovations/ recherche
  - Les correcteurs de CFTR
  - Gallium?
  - Phagothérapie?
  - ...

RC

17

## **Les stratégies anti-infectieuses non antibiotiques**

- Prévention
- Nutrition → IMC % VEMS
- Activité physique
- **Optimisation du drainage  
bronchique**
- Innovations/ recherche
  - Les correcteurs de CFTR
  - Gallium?
  - Phagothérapie?
  - ...

RC

18

### Clairance muco ciliaire +++



Before Pulmozyme    After Pulmozyme  
THICK MUCUS FROM A CF PATIENT

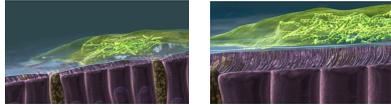
RhDnase 1-2 / j

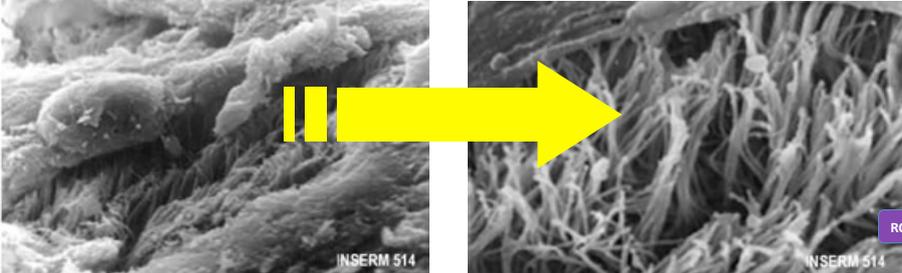


SSH 6-7%



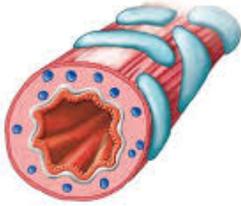
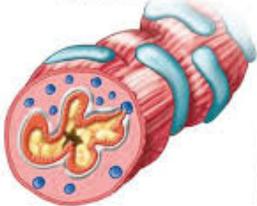
Mannitol inhalé





### Bronchodilatateurs

## Relaxer les bronches!

- **B2 adrénergiques**
  - Augmentent la Clairance MC
  - Diminue la perméabilité vasculaire
  - Inhibition de la libération de médiateurs (mastocytes et basophiles)
  - Sélectifs B2= TERBUTALINE et SALBUTAMOL
  - Non sélectifs: ADRENALINE
- **Anticholinergique/Atropinique**
  - Inhibiteurs compétitifs de l'Ach
  - Antagonistes des R muscariniques
  - Effet BD
  - Inh de la bronchoconstriction

## Les stratégies anti-infectieuses non antibiotiques

- Prévention
- Nutrition → IMC % VEMS
- Activité physique
- Optimisation du drainage bronchique
- **Innovations/ recherche**
  - Les correcteurs de CFTR
  - Gallium?
  - Phagothérapie?
  - ...

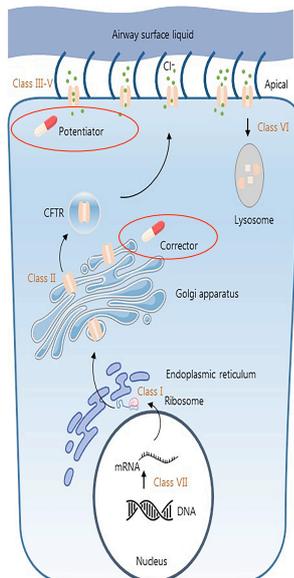
RC

21

### Correcteurs de CFTR

HAS - Août 2020 :

Trithérapie (2 correcteurs + 1 potentiateur):  
elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI)



MC et al. Eur J Pediatr. 2021

	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>617</b>	<b>774</b>	<b>801</b>	<b>946</b>	<b>880</b>	<b>785</b>	<b>761</b>	<b>716</b>	<b>1408</b>	<b>7688</b>	
vacaftor	8	13	13	11	12	7	6	4	18	92	1.2 %
..umacaftor-ivacaftor	57	31	1	10	4	.	1	1	5	110	1.4 %
Tezacaftor-ivacaftor / vacaftor	.	3	3	7	7	2	5	8	28	63	0.8 %
<b>Tezacaftor-elexacaftor- vacaftor / ivacaftor</b>	<b>171</b>	<b>571</b>	<b>644</b>	<b>757</b>	<b>685</b>	<b>607</b>	<b>491</b>	<b>442</b>	<b>715</b>	<b>5083</b>	<b>66.1 %</b>

Registre français de la mucoviscidose 2023

AMM : - porteurs d'au moins une mutation F508del  
**(83,2% des patients)**  
- patients CF de 12 ans et +

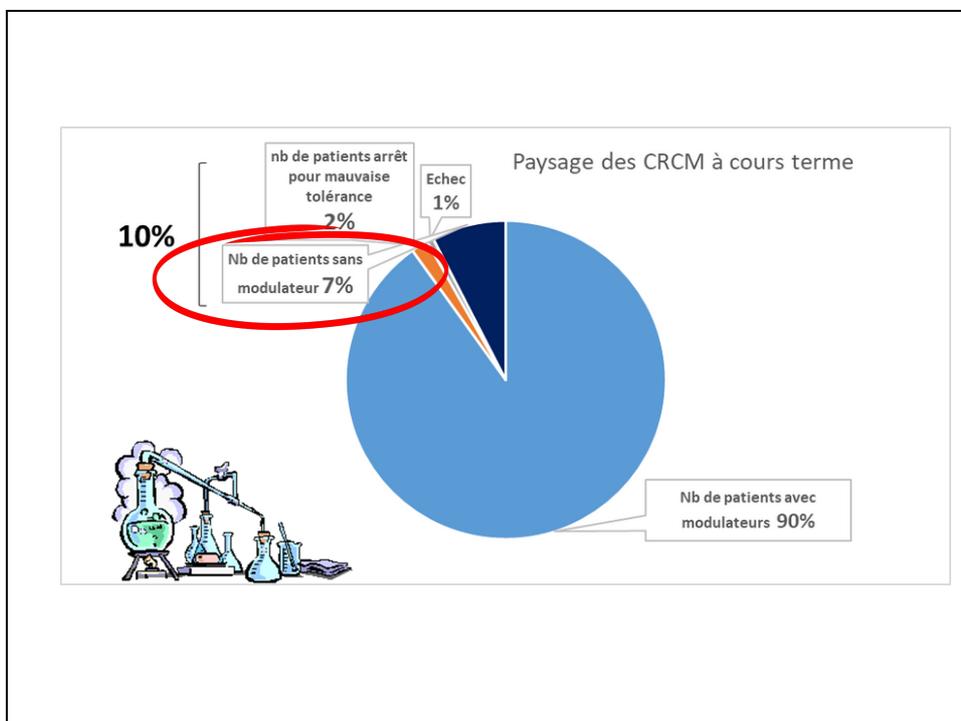
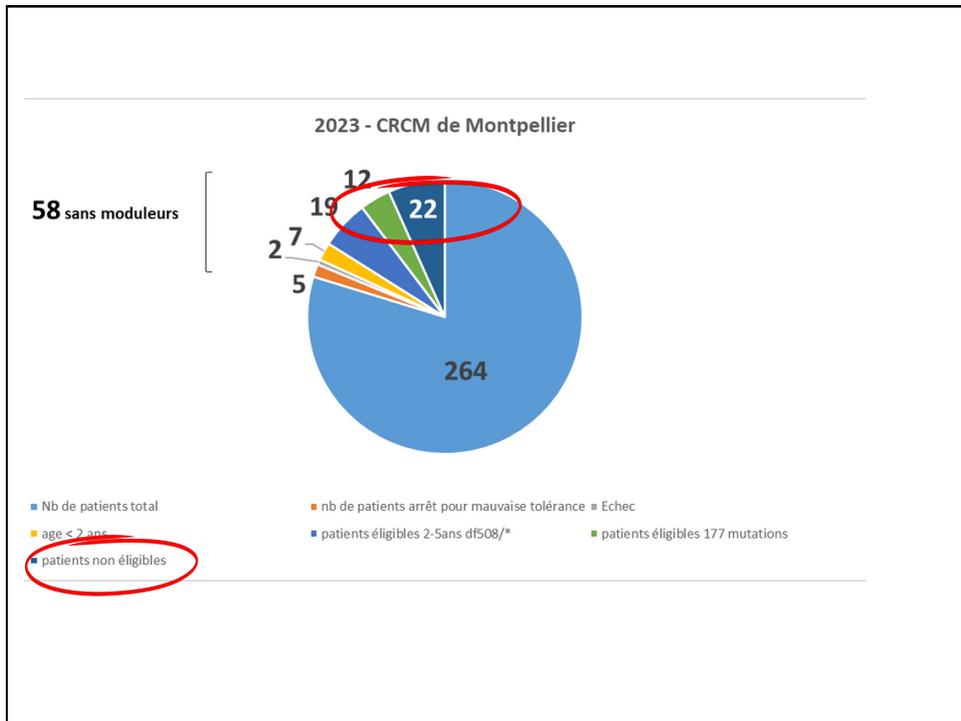
Extensions d'AMM

→ traitement des patients âgés de 6-11 ans (janv. 2022)

→ sept. 2023 - traitement accessible aux enfants :

- de 2-5 ans porteurs d'une mutation F508del.
- de 6 ans et + porteurs d'autres mutations

22



**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

NOVEMBER 8, 2012

**A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation**

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jay Davies, M.D., M.B., Ch.B., Dr. Gerald McEvoy, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.D., B.S., M.D., Paul O'Riordan, M.D., Marissa Griener, M.D., Edward F. Murray, M.D., David F. Swanson, M.D., M.B., B.S., Michael W. Rossier, M.D., Richard Zhou, M.D., Eric Snider, M.D., Ph.D., Jodie Serrano-Guadalupe, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.D.M., Qingming Dong, Ph.D., Sally Rodgers, Ph.D., Ian Yang, M.D., Claude Chabrier, M.D., and Stuart Elliott, M.D., for the PAF017-02 Study Group

- ↑ well-being and quality of therapy burden
- ↓ nasal polyps and sinonasal symptoms
- ↑ lung function, ↓ respiratory symptoms, mucus plugging, persistent infections, inflammation, and frequency of pulmonary exacerbations
- ↓ sweat chloride concentration
- ↑ liver enzymes levels
- Skin-related adverse effects
- ↑ body mass index, ↓ gastrointestinal manifestations, and gastroesophageal reflux
- ↑ glucose tolerance and lipophilic vitamin absorption
- ↓ digital clubbing index
- ↓ woman infertility/subfertility
- ↑ exercise capacity

RC 25

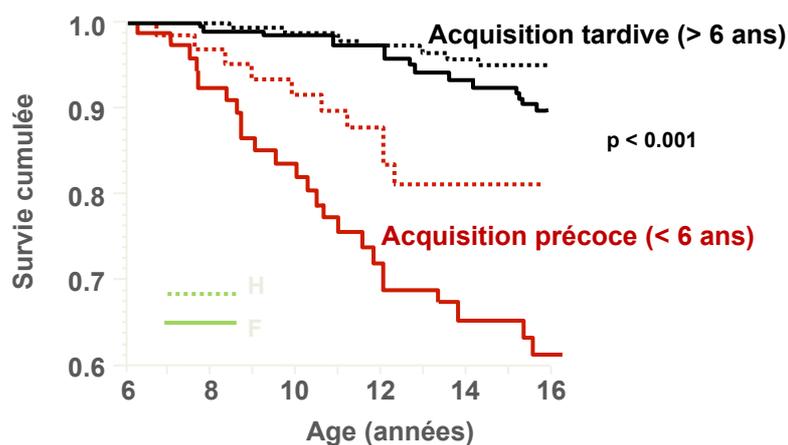
## Stratégies anti-infectieuses antibiotiques

→ augmentation de la survie

(1). Modification of slide by Prof Jerry Nick, from 2005 Annual Data Report to the Center Directors. Cystic Fibrosis Patient Registry, Bethesda, MD.

RC 26

### Valeur pronostique de la colonisation précoce par *P. aeruginosa*



Demko et al, J Clin Epidemiol 1995

RC

27

Suivi microbiologique régulier dont  
Examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC)

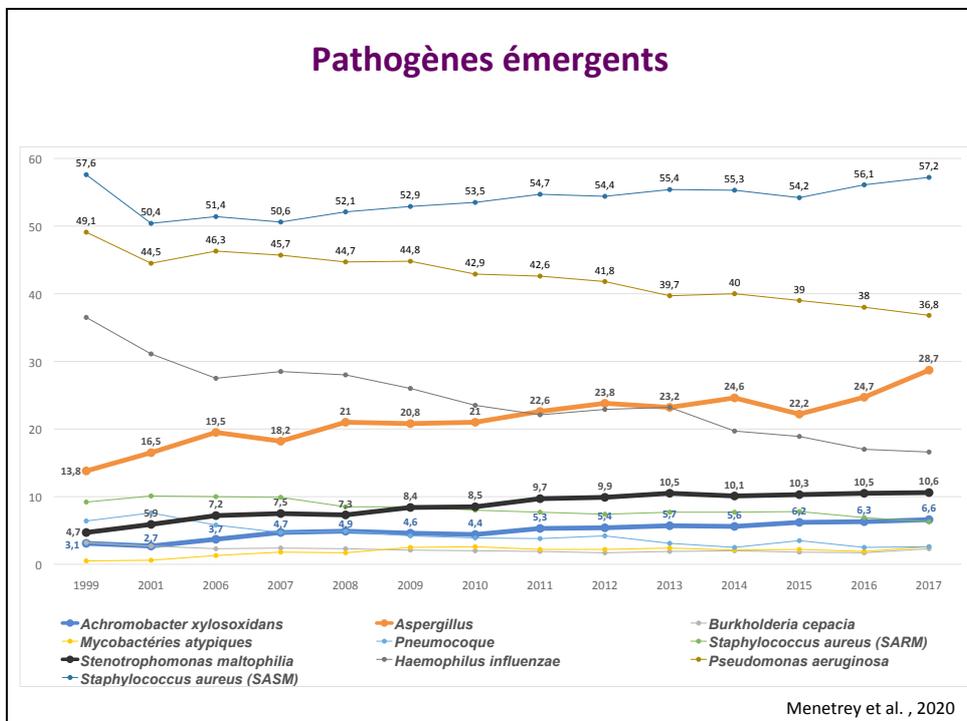
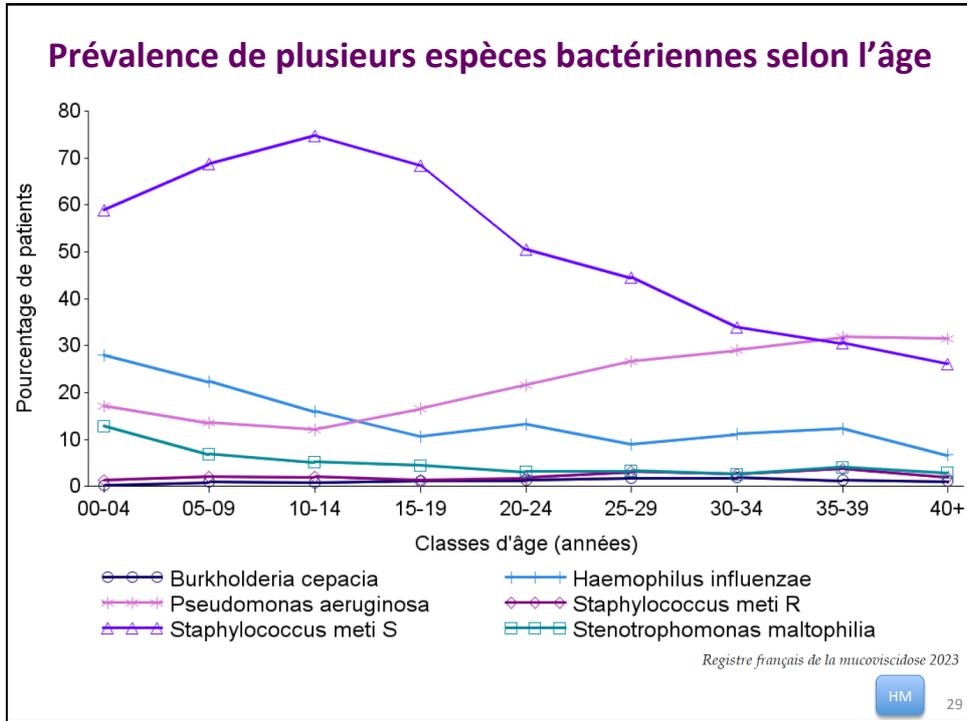


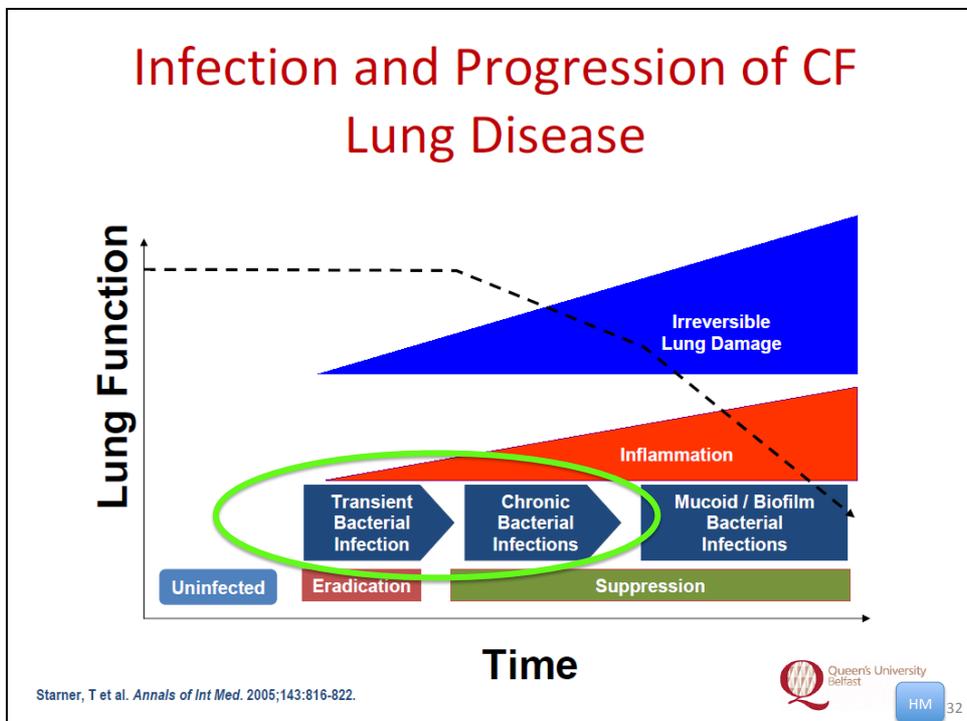
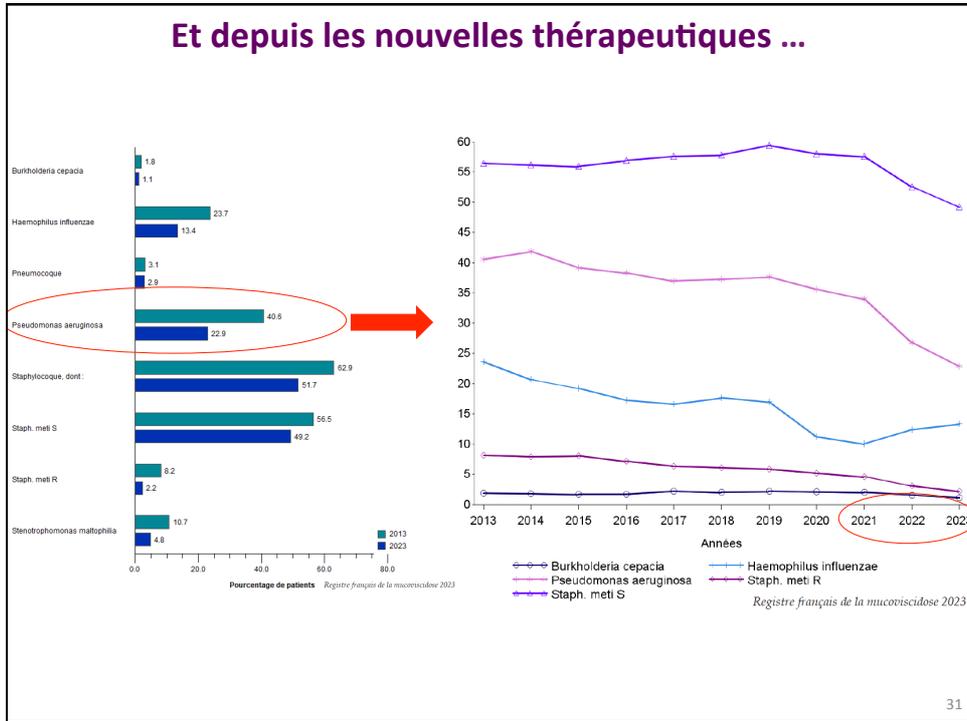
Certaines bactéries sont étroitement associées à  
l'évolution de la maladie

- Colonisation bactérienne précoce : âge moyen 21-23 mois
- *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*  
+ tous les pathogènes respiratoires « classiques »  
puis après qq mois ou années *Pseudomonas aeruginosa*
- Infection à *P. aeruginosa* =  
tournant dans l'évolution de la maladie respiratoire,  
acquisition  $\leftrightarrow$  dégradation clinique
- *Burkholderia cepacia* : pronostic défavorable/court terme

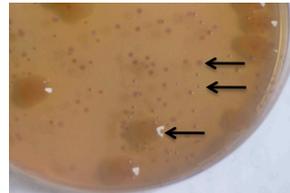
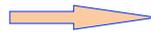
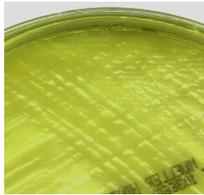
HM

28





*P. aeruginosa* et évolution phénotypique



Primocolonisation

1 seul clone,

Pigmenté

Non mucoïde,

Le + souvent **sensible** aux  
ATB actifs sur PA

Infection chronique

Diversité des phénotypes

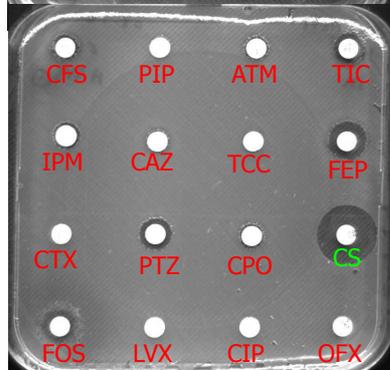
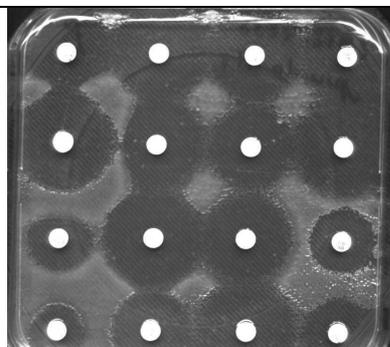
Non pigmenté

Au moins 1 mucoïde

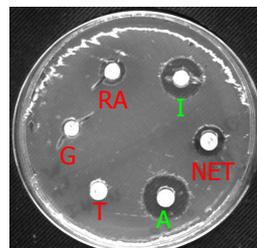
Le plus souvent **multirésistant**  
aux ATB



33



*P. aeruginosa*  
phénotype  
sensible



*P. aeruginosa*  
multirésistant



34

***P. aeruginosa* mucoïde**

**Impossibilité d'éradication /  
moyens actuels**

**Dégradation + rapide  
fonction respiratoire**

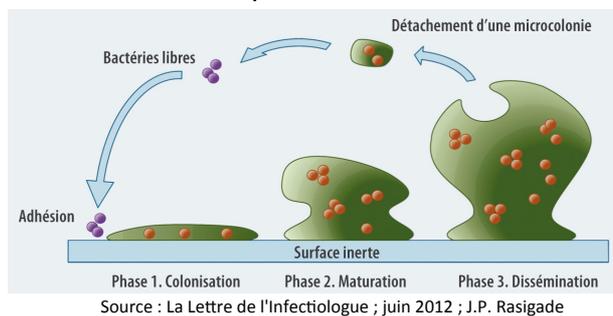
HM

35

## Pharmacodynamie des antibiotiques et mucoviscidose

**Obstacles à l'action des ATB (+ défenses de l'hôte) : Nombreux**

- Sécrétions bronchiques anormalement épaisses
- Formation de biofilm (exopolysaccharides, alginate)
- Croissance ralentie
- Inoculum important
- Anaérobiose locale



- Variants à petites colonies (formes intracellulaires, persistance favorisée)
- ↘ activité intrinsèque des ATB : facteurs d'inhibition dans le mucus
- Infections polymicrobiennes complexes

HM

36

## Pharmacocinétique des antibiotiques et mucoviscidose

### Modifications pharmacocinétiques : Nombreuses

- modifications de l'absorption digestive : le + souvent retardée
- modifications de la distribution :
  - ↗ de la fraction libre ↔ hypoalbuminémie (ATB fortement liés)
  - ↗ du volume apparent de distribution
- ↗ de la clairance : élimination métabolique, rénale, ...
  - ↘ demi-vie d'élimination

#### Dépendent de la sévérité de l'atteinte :

Formes sévères (dénutrition et insuffisance cardio-respiratoire) :  
modifications de la distribution et de l'élimination + marquées



## Conséquences sur les schémas thérapeutiques

### 1- Des posologies élevées

- favoriser la pénétration des antibiotiques
- obtenir une réponse clinique optimale

### 2- Des schémas thérapeutiques particuliers

- ↗ doses et rythme d'injection des ATB 'temps-dépendants'  
(**bêta-lactamines**, vancomycine)  
(ou perfusion continue après dose de charge pour la ceftazidime)
- ↗ posologies quotidiennes des ATB 'concentration-dépendants'  
(**aminosides**, dose unique quotidienne, dosages sériques / index thérapeutique étroit)

**1 & 2 / But : atteindre des fortes concentrations *in situ***  
(→ 10 fois la CMI, posologies correspondant rarement à l'AMM)



### 3- Des voies d'administration multiples

- voie orale
- voie parentérale
- **voie inhalée = aérosolthérapie** (particules 1- 3  $\mu\text{m}$  → poumon profond) :

#### Avantages

- Obtention rapide de concentrations élevées *in situ* (10-80 fois > IV)
- Toxicité systémique faible (faible résorption)
- Commodité d'utilisation

#### Inconvénients / VO et IV

- Posologie effectivement délivrée extrêmement variable  
(type de nébulisateur, capacité de l'enfant à inhaler)

HM 39

### Principes de l'aérosolthérapie

#### • Types de **nébuliseurs** disponibles

➔ Pneumatiques (air comprimé ou O<sub>2</sub>)

✓ Standard

✓ À double venturi



➔ Ultrasoniques (ultrasons)

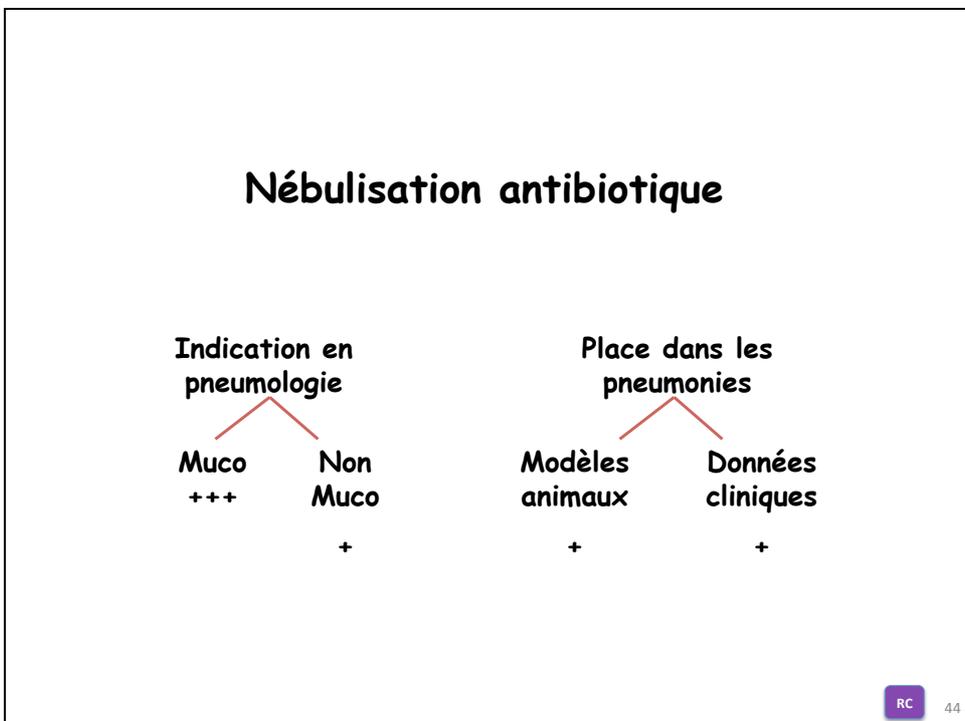
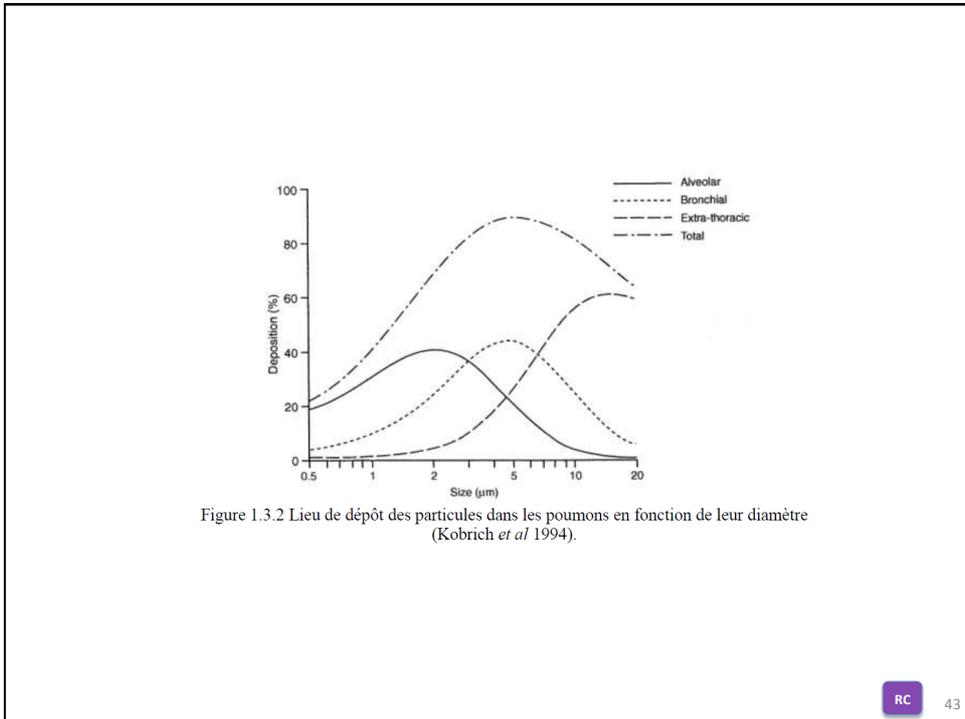


➔ Electroniques à tamis vibrant



RC 40





Azithromycin >	✓
Aztreonam (Cayston®) >	✓
Inhaled Tobramycin >	✓
Tobramycin Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) >	✓
Colistine	✓
Colistine Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) >	✓

Europe







45

## Du choix...







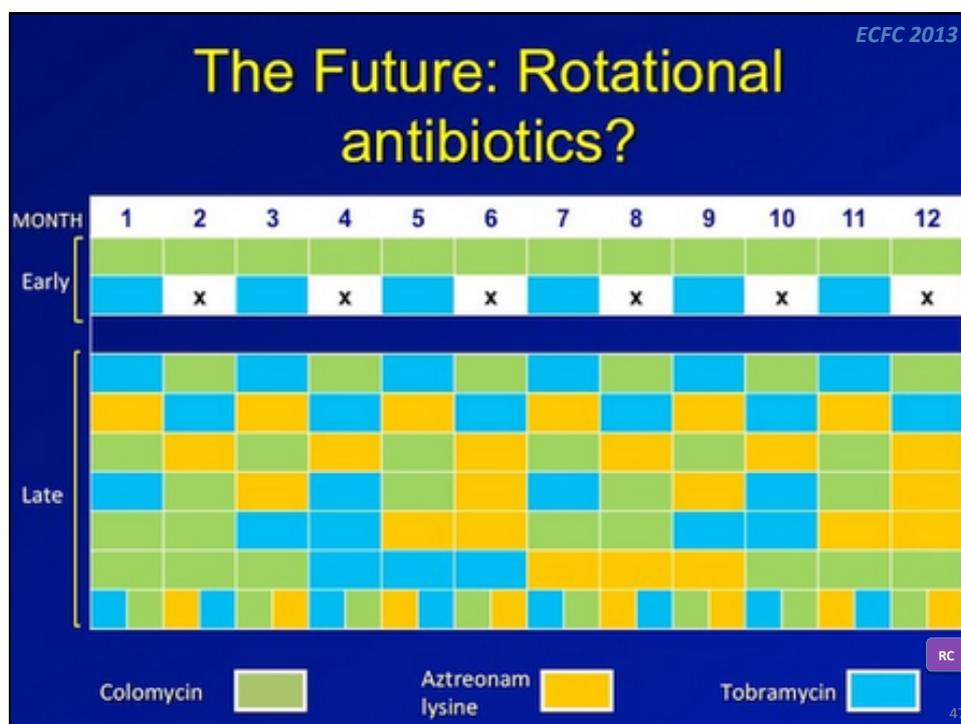


**Hors AMM**

- Meropenem
- Vancomycine
- Ceftazidime
- Amikacine
- Gentamycine
- ...

**Quels traitement optimal?  
Quelles stratégies? ...individuelles?**

RC 46



### Antibiotiques inhalés: efficaces en traitement d'entretien pour ralentir le déclin et réduire le nombre d'exacerbations à PA

- Devenus un standard dans la pratique
  - Dernières recommandations Européennes & Américaines
    - tobramycine** inhalée (*Tobi Solution*®, *Tobi Podhaler*® ou *Bramitob*®)
    - aztréonam** lysine (*AZLI* dans les études (*Cayston*®))
  - = **1ère ligne** des antibiotiques inhalés dans le traitement d'entretien lors d'infection chronique à PA chez **l'adulte** et **l'enfant** atteints de **mucoviscidose (niveau A)**

Döring G, J Cyst Fibros. 2012  
Mogayzel P. J Am J Respir Crit Care Med. 2013

RC 48

## Long-term Risks

- Relatively unknown
  - Gain long-term experience/long-term data
  - Resistance to antibiotics: *MIC* (%pts with resistant isolates)
    - *Colistin*: 34%; unchanged at 4 weeks<sup>1</sup>
    - *TIS*: 25 to 32% at week 24<sup>2</sup> (p=NS)
    - *AZLI*; No clinically meaningful ↑ at 18 mths<sup>3</sup>
- No clinically significant emergence of new pathogens
- Not truly long-term!

MIC = minimum inhibitory concentration

1. Hodson et al. ERJ 2002; 20:658-64
2. Ramsey et al N Engl J Med 1999;340:23-30
3. Oermann et al. Pediatr Pulmonol 2010;45:1121-34

RC

49

### 4- Des bi- voire tri-antibiothérapies

si possible synergiques

### 5- Des prescriptions hors infection

- Eradication de la primo-colonisation à *P. aeruginosa*
- Cures régulières au cours de la colonisation chronique (hors exacerbation)

= traitement d'entretien

→ éviter la réapparition rapide de la symptomatologie respiratoire.

HM

50

## 6- Des antibiotiques utilisés pour d'autres propriétés que leur activité antibactérienne

Azithromycine et traitement de l'infection chronique à PA (hors AMM)

Action sur :

- les facteurs de virulence de PA (↘ QS)
- activité anti-inflammatoire
- action possible sur CFTR

## 7- Des prescriptions au long cours

Répétition des cures d'antibiotiques pendant des années

→ surveillance accrue :

- allergies et toxicité hépatique des bêta-lactamines
- ototoxicité et néphrotoxicité des aminosides
- évaluation régulière bonne pratique des aérosols

HM

51

## ATB et stratégies thérapeutiques

Stratégie antibiotique :

- selon stade de l'infection
- adaptée à chaque patient (état clinique et fonctionnel, données bactériologiques, efficacité traitements antérieurs, observance et âge)

Distinguer traitement :

- des poussées de surinfection bronchique ou exacerbations
- de la primocolonisation à SARM, à PA +++
- d'entretien de la colonisation bronchique chronique

**Exemples :**

- *Staphylococcus aureus* : sensible (SASM) ou résistant (SARM) à la méticilline
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia complexa cepacia*

HM

52

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Mucoviscidose  
Juillet 2017**

***S. aureus***

51,7% des patients  
SAMR = 2,2% des patients

- Pas de traitement systématique du **portage** sauf **SARM** :
  - éradication recommandée car possible facteur d'aggravation
  - bithérapie préférentiellement orale et prolongée :  
Ex : rifampicine/fucidine 3mois +/- traitement topique par mupirocine
- **Exacerbation** : antibiotiques essentiellement oraux selon l'antibiogramme :
 

Principales molécules utilisées :

  - amoxicilline + acide clavulanique pour *S. aureus* méticillino-sensibles
  - triméthoprime/sulfaméthoxazole, acide fusidique, rifampicine, cyclines, linézolide, ciprofloxacine
- **Exacerbations sévères** : recours à une **antibiothérapie IV** possible :
 

au moins une bithérapie dont un aminoside, durée de 14 j ou +  
antibiotiques utilisés en fonction de l'antibiogramme

HM 53

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Mucoviscidose  
Juillet 2017**

***P. aeruginosa***

23% des patients

**Traitement systématique**

- **Voie orale** : 1 seul ATB  
Ciprofloxacine (30mg/kg → 750mg x 2 / j).  
Jamais en monothérapie (pour éviter la sélection de souches résistantes)
- **Voie inhalée** : 3 possibilités
  - Tobramycine poudre ou solution
  - Colistine poudre ou solution
  - Aztréonam solution  
en monothérapie  
obtention de cc au moins 3 fois > à la CMI dans sécrétions bronchiques
- **Voie IV** :
  - β-lactamines : ceftazidime, pénèmes (méropénème), piperacilline-tazobactam à posologie souvent maximale
  - Aminosides : tobramycine, amikacine
  - + rarement : antibiotiques d'exception (colistine) ou récents (ceftazidime + avibactam, ceftolozane + tazobactam, céfidérol)

HM 54

## Traitement de la primo-colonisation par *P. aeruginosa*

But : essayer d'éradiquer *PA*

→ nécessité d'1 traitement ATB précoce et intensif

**2 ATB bactéricides IV - 14 j : bêta-lactamine + aminoside  
ou monothérapie inhalée (tobramycine) 2 x /j pendant 28 j**

Bêta-lactamine : perfusion continue ou injections à fréquence augmentée (ceftazidime)

Aminoside : monodose quotidienne pour obtenir un pic efficace 1h00 après l'injection et un taux résiduel bas



55

## Infection chronique par *P. aeruginosa* (14,4%)

But : diminuer l'inoculum de *PA*, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire

### 1- Traitement des exacerbations

- voie IV préférée
- bithérapie (éviter l'émergence de souches R) **au moins 14 j**
- choix des antibiotiques selon dernier antibiogramme et réponses thérapeutiques antérieures

### 2- Traitement d'entretien

Traitement prolongé / voie inhalée

Schéma thérapeutique : 28 j, 1 mois / 2 (tobramycine, colistine ou aztréonam)  
ou en continu en alternant les ATB



56

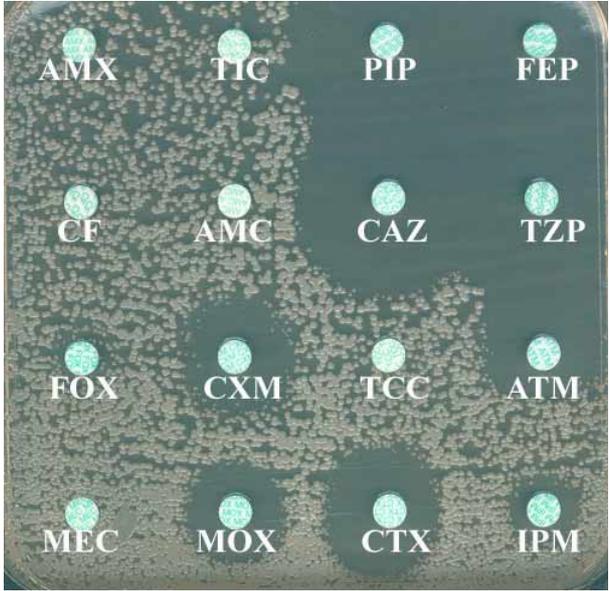
**Burkholderia complexe cepacia**

1,8% des patients

Résistance :

- Idem *P. aeruginosa* (aminopénicillines + C1G + C2G)
- + ticarcilline + TCC (alors que pipéracilline S)
- + imipénème (bas niveau)
- aminosides
- polymyxines

Production de 2  $\beta$ -lactamases



Traitement intensif, association 2-3 ATB (dont SXT/méropénème)

HM 57

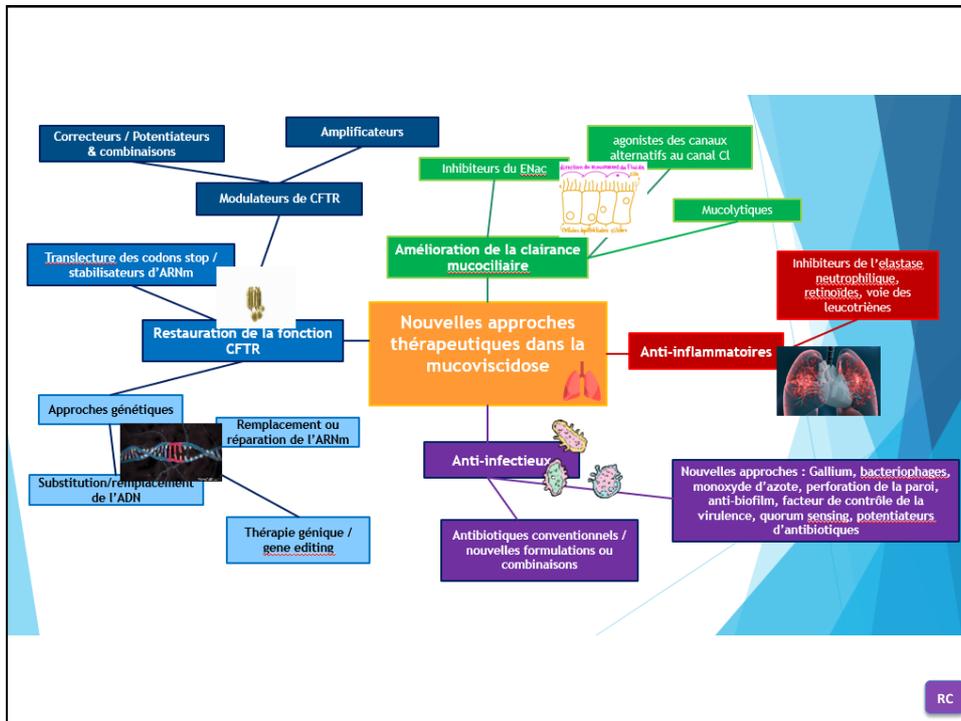
## Antibiogramme peu prédictif du succès thérapeutique ?

- **Nombre d'UFC non corrélé à l'état clinique et à la réponse aux ATB**
- **Connaitre l'ATB qui a été efficace !**  
(bien documenter chaque exacerbation)
- **Antibiogrammes adaptés (?)**

→ **Microbiologie de la mucoviscidose très complexe**

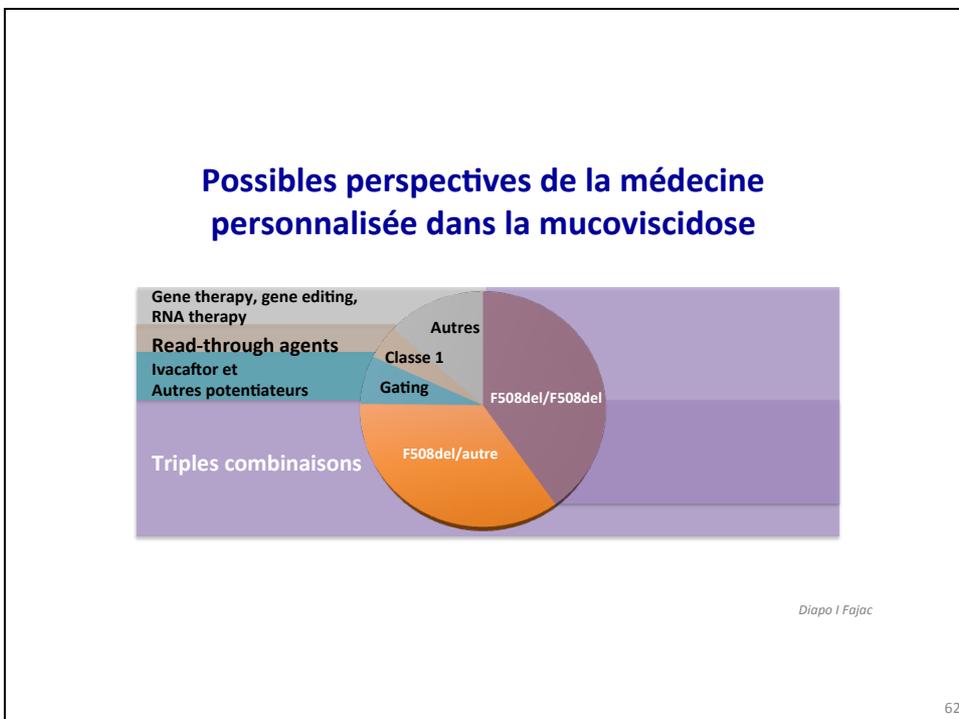
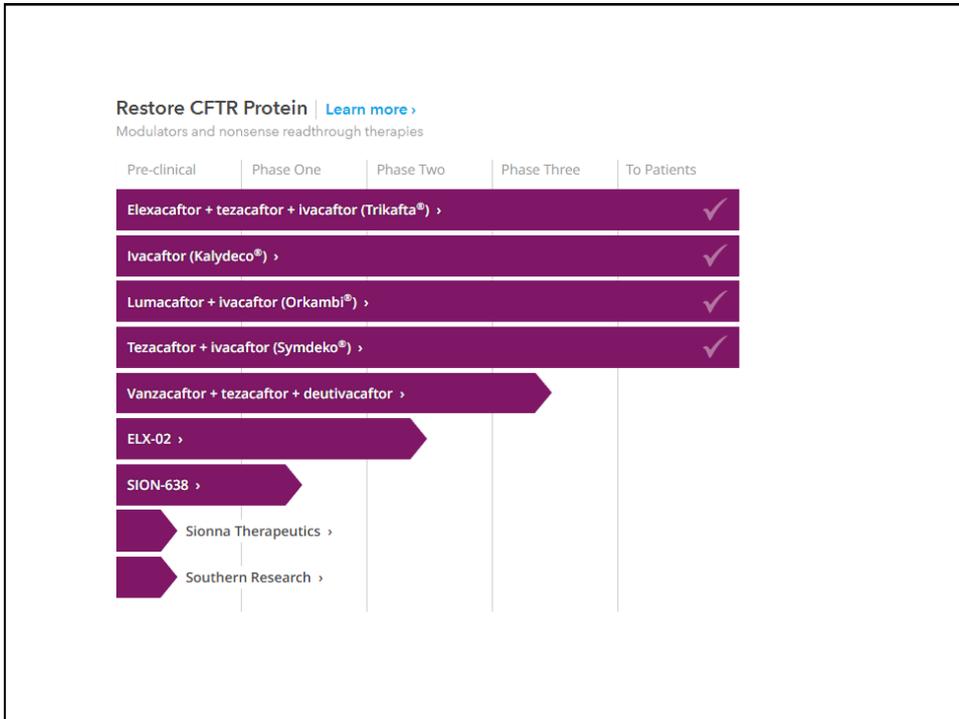
HM

58



Anti-Infective | [Learn more](#)

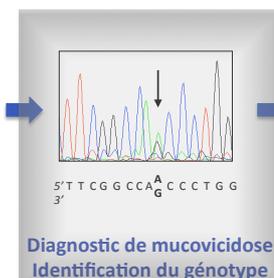
Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
Amikacin Liposome Inhalation Suspension (Arikayce®) >				✓
Azithromycin >				✓
Aztreonam (Cayston®) >				✓
Inhaled Tobramycin >				✓
Tobramycin Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) >				✓
Inhaled Colistin (ColFin®) >				
Intravenous Gallium >				
AP-PA02 >				
AR-501 (Panaecin™) >				
BX004-A >				
Inhaled Nitric Oxide (LungFit™ GO) >				
Opelconazole >				
SPI-1005 >				
ACG-701 (formerly ARV-1801) >				
Lefamulin (Xenleta™) >				
Inhaled Murepavadin >				
Kinnear Pharmaceuticals >				
Respiration Pharmaceuticals >				
TB Alliance >				



## Médecine personnalisée et mucoviscidose: Quel futur idéal?



Dépistage  
néonatal



Traitement  
personnalisé

Diapo I Fajac

63



**Filière  
MUCO | CFTR**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Mucoviscidose**

**Juillet 2017**

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge initiales sont effectués dans un CRCM, dans le cadre d'une hospitalisation programmée ou d'une consultation. Ils nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire associant :

- un médecin du CRCM (pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue ou interniste)
- d'autres membres du CRCM : kinésithérapeute, infirmier(e) coordonnateur(trice), diététicien (ne), psychologue, assistante sociale, secrétaire, généticien clinicien
- d'autres professionnels de santé hospitaliers impliqués dans le suivi clinique ainsi que le microbiologiste référent
- les professionnels impliqués dans le diagnostic: biologiste responsable du test de la sueur, généticien moléculaire
- les professionnels libéraux impliqués dans la prise en charge du patient: médecin traitant, kinésithérapeute, pharmacien, et infirmière libérale si il y a lieu.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Outre l'équipe pluridisciplinaire spécialisée du CRCM décrite dans l'évaluation initiale :

- ▶ pharmacien(ne) d'officine,

 64

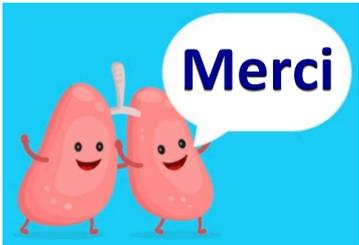
**Conclusion**

Des infections de prise en charge délicate et spécifique

↕

Des antibiothérapies parfois « atypiques » à délivrer à l'officine

HM 65



**CRCM ENFANTS-ADULTES DE MONTPELLIER**