



Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Charlotte BALAVOINE
Née le 12 juillet 1988 à Senlis (60)

**Tolérance du traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries
atypiques : une étude rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 16 mars 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Claire ANDREJAK, Pneumologie, Faculté de Médecine – Amiens

Professeur François Xavier BLANC, Pneumologie, Faculté de Médecine – Nantes

Professeur Philippe LANOTTE, Microbiologie, Faculté de Pharmacie – Tours

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Faculté de Médecine – Tours

Résumé

Titre : Tolérance du traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques : étude rétrospective multicentrique française

Introduction : Le traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques est long et mal toléré. Les effets indésirables (EI) pourraient expliquer en partie le mauvais pronostic de cette maladie. Notre hypothèse était que les EI seraient responsables d'un arrêt prématuré du traitement antibiotique et augmenteraient la mortalité.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant les patients traités pour une infection pulmonaire à mycobactéries atypiques dans les hôpitaux d'Amiens, Nantes, Poitiers, Tours et la clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci à Tours entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Les patients mineurs et atteints de mucoviscidose étaient exclus.

Résultats : 71 patients ont été inclus. 45 patients avaient une infection à *Mycobacterium avium* complex, 15 à *Mycobacterium xenopi*. 71,8 % ont présenté des EI dont 65 % étaient d'origine digestive et 21 % d'origine ophtalmologique. Quatorze patients ont arrêté précocement leurs traitements et vingt-deux ont modifié leur schéma thérapeutique initial à cause des EI. L'arrêt précoce du traitement était corrélé à l'absence de négativation des cultures ($p=0,014$) mais pas à la mortalité ($p=0,237$). La présence d'EI n'était pas corrélée à la mortalité. Les EI étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique ($p=0,02$).

Conclusion : Les EI du traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques sont importants et responsables d'un arrêt précoce du traitement, pouvant aboutir à une absence de négativation des cultures.

Mots clés : mycobactérie non tuberculeuse – *Mycobacterium avium* complex – *Mycobacterium xenopi* – traitement – effets indésirables

Abstract

Adverse events during treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: do they really matter?

Background: Treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease (NTM LD) is long and hampered with frequent adverse events. Side effects may explain the poor prognosis associated with this disease. Our hypothesis was that adverse events might be responsible of premature discontinuation of treatment, thus leading to an increased mortality.

Methods: We conducted a retrospective study including adult patients treated for NTM LD at 5 French hospitals between January 1st 2010 and December 31st 2015. Patients with cystic fibrosis were excluded.

Results: 71 patients were included, of which 45 had a pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and 15 due to *M. xenopi*. All patients fulfilled the ATS clinical and microbiological criteria for NTM LD. While treated, 72% of patients presented at least one reported side effect, of which 65% were gastro-intestinal and 21% were ophthalmologic. 14 patients stopped prematurely their treatment while initial therapy was modified in 22 cases due to poor tolerance. Adverse events were more common in patients who had been previously treated for NTM LD ($p=0.02$). Early treatment cessation was associated with the absence of sputum conversion ($p=0.014$) but not with mortality ($p=0.237$). Occurrence of adverse events was not associated with mortality. 15 patients died, among them 6 were under treatment. Mortality was associated with use of systemic steroids and existence of comorbidities, especially pulmonary or cardiovascular ones, as well as extra pulmonary cancers.

Conclusion: Side effects of drugs used to treat NTM LD are common and responsible for early cessation of treatment that may result in a lack of sputum conversion. However, they did not affect mortality in our cohort.

Keywords: Non tuberculous mycobacteria – *Mycobacterium avium* complex – *Mycobacterium xenopi* – treatment – adverse effect

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile

LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie || BARBIER Louise | Chirurgie digestive |
| BERHOUEU Julien | Chirurgie orthopédique et traumatologique |

BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLOIN Antoine.....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292

SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100

WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste

GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier

MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont suivie, soutenue, supportée et aidée pendant ce long chemin qu'étaient mes années de médecine, et toutes celles qui ont participé à la réalisation de ce manuscrit.

Au Professeur Sylvain Marchand-Adam pour sa disponibilité, son aide précieuse à l'élaboration de ce travail mais aussi celle des autres publications, pour son soutien dans mes projets. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Et merci de m'avoir donné l'opportunité de partir au Brésil, sans lui, je ne me serai jamais cassé la jambe.

Au Professeur Diot pour son accueil dans la région Centre, sa pédagogie matinale et son apprentissage de la radiographie de thorax de profil. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Au Professeur François-Xavier Blanc pour ce sujet de thèse passionnant, pour sa réactivité et son aide sans faille à la réalisation de celle-ci. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'était encore un plaisir de travailler avec lui, j'espère que ce travail ne sera pas le dernier, les mycobactéries ont encore tellement à m'apprendre !

Au Professeur Claire Andréjak, qui m'a fait découvrir et aimer la pneumologie lorsque j'étais externe. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi.

Au Professeur Lanotte qui a su me faire découvrir et apprécier la vie au laboratoire, et qui m'a montré mes premiers BAAR. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Aux pneumologues du PSLV, les Docteurs Gaucher, Moutaux, Vidal pour leur accord, leur accueil et leur aide à la réalisation de ce travail, mais surtout au Docteur Bruno Diot pour sa gentillesse, son calme et sa disponibilité.

Au Professeur Jean Claude Meurice pour son soutien dans la réalisation de ce projet, mais aussi pour ce rock endiablé à la SPO.

Aux pneumologues du CHU de Tours, au Docteur Éric Pichon qui a su m'initier doucement à la cancérologie, au Dr Delphine Carmier pour sa bonne humeur, au Docteur Pascal Magro qui a toujours un mot (parfois russe) pour me faire sourire, au Dr Julie Mankikian qui a su m'accompagner pendant mes débuts difficiles.

Au Docteur Thomas Flament qui m'a appris la pneumologie dans la rigueur et la bonne humeur, et pour s'être si bien occupé de mon petit Merlin.

Aux Docteurs Frédéric Bastides et Adrien Lemaignan pour leur accueil et leur pédagogie infectiologiques.

À Marion Campana, qui a toujours trouvé les mots pour me rassurer à la moindre de mes hésitations, et pour tous ses coups de fils qui me font tant rire.

À mes pneumongoles adorés, Camille Techou, NafNaf, Fanny, Xavier, Maud, Mada, Guillaume, Marion ma partenaire du bodycombat, Tillia, Xing, Sylvie, Argoule, Tic et Tac.

À Leila Camboni, mon p'tit Respimat, pour m'avoir fait goûter le jus de fenouil.

Aux infirmières et aide soignantes du service de pneumologie pour leurs paroles réconfortantes dans les moments difficiles, et leurs rires et sourires dans les moments agréables.

À Fatia, la maman de tous les internes de pneumologie.

À mes cointernes biologistes Anne et Anaïs pour ces pauses thés animées de jeux des 7 erreurs.

À mes parents Valérie et Claude qui me soutiennent depuis le début, pour leur écoute et leurs conseils tout au long de mon parcours.

À mon frère Quentin pour ces parties de rire, de vacances à la mer ou au ski, ses mots qui réchauffent le cœur et remontent le moral, et pour son appart' quand je viens à Paris.

À ma cousinette Cécile qui à travers tous ses voyages trouve toujours un moment pour moi et mes anecdotes hospitalières.

À ma famille : Papy Claude, mes oncles, mes tantes – les grandes incluses, mes cousines, mon cousin, mon parrain et ma marraine, qui ont toujours su me montrer leurs soutien.

À Inès, ma super copine depuis le lycée, pour son amitié de Senlis à Tours, en passant par Amiens.

À mes amiénois préférés, Alex, Quentin, Cécile, Sophie.

À Adèle, que je suis allée chercher au fond de l'océan Indien, pour son écoute à toutes heures du jour et de la nuit, son amitié, ses conseils tant professionnels que personnels, tous ces voyages passés et à venir. À toutes nos prochaines bulles !

À Merlin, pour la transmission de son calme et sa zénitude.

Et pour terminer, je remercie mes grands-parents Madeleine, René et Joëlle pour tout l'amour qu'ils m'ont procuré et pour m'avoir toujours poussé à réaliser mes rêves. J'espère vous rendre fier.

Table des matières

Abréviations	p 13
Introduction	p 14
Matériels et méthodes	p 16
Résultats	p 18
Discussion	p 21
Conclusion	p 25
Bibliographie	p 26
Tableaux et figure	p 29

Abréviations

MNT : Mycobactérie Non Tuberculeuse

MAC : Mycobacterium avium complex

PSLV : Pôle Santé Léonard de Vinci

ATS / IDSA : American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

DDB : Dilatation des Bronches

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Secondaire

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité

EI : Effet Indésirable

NORB : Neuropathie Optique Rétro Bulbaire

Introduction

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des mycobactéries n'appartenant pas au groupe tuberculosis ni à *Mycobacterium leprae*. Les MNT ou mycobactéries atypiques sont des bactéries de l'environnement, vivant dans les sols et les eaux. Ce terme regroupe plusieurs espèces dont les plus fréquemment rencontrées en France sont *Mycobacterium avium complex* (MAC) incluant *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*, suivies de *M. xenopi*, *M. kansasii* et *M. abscessus* (1). Ces bactéries sont responsables d'infections pouvant être aussi bien symptomatiques qu'asymptomatiques. Elles affectent particulièrement les immunodéprimés mais aussi les patients avec une atteinte pulmonaire sous-jacente. Il n'existe pas de transmission inter humaine, celle-ci se fait obligatoirement par l'environnement (2). Les infections à MNT sont majoritairement pulmonaires, les atteintes extra pulmonaires regroupent les infections de la peau et tissus mous, infections disséminées et lympho-adénites (3). Les infections pulmonaires sont rares, avec une incidence selon l'American Thoracic Society (ATS) de 1,0 à 1,8 cas pour 100 000 habitants par an (2). L'incidence en France était en 2003 évaluée à 0,72 cas pour 100 000 habitants par an (1). Mais celle-ci augmente ces dernières années avec un nombre de MAC dans des échantillons pulmonaires qui a doublé entre 2007 et 2012 (4). Le diagnostic d'infection pulmonaire à MNT n'est pas systématique devant la découverte d'une culture positive, mais repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et microbiologiques (2). Dès lors qu'il existe une infection à MAC chez des patients symptomatiques, l'évolution naturelle est la progression de la maladie avec destruction pulmonaire indolente jusqu'à entraîner une insuffisance respiratoire chronique, pouvant être fatale. À l'inverse, une infection chez des patients asymptomatiques peut rester stable (5). L'instauration d'un traitement se fait donc au cas par cas. Celui-ci repose sur une association de plusieurs antibiotiques, et ce pour une durée prolongée d'au moins douze mois après négativation des cultures (2). Dans les infections pulmonaires à MAC le taux de succès thérapeutique varie entre 39 et 42 %, selon le régime antibiotique choisi. Les macrolides sont la pierre angulaire du traitement anti MAC (6).

Ce traitement long est souvent mal toléré nécessitant des adaptations thérapeutiques et parfois des arrêts inopinés, prématurés et complets (7). Les effets indésirables sont principalement portés par des troubles digestifs secondaires à la prise de macrolides et des atteintes ophtalmologiques parfois irréversibles secondaires à la prise d'éthambutol. On rapporte des hépatites, des cytopénies et des toxidermies secondaires à la prise de rifamycine (8). Dans une

revue systématique regroupant des études françaises et anglaises sur les infections pulmonaires à *M. xenopi*, la tolérance du traitement n'est mentionnée que dans 11 des 48 études (9). Pourtant, les effets indésirables et l'intolérance médicamenteuse pourraient expliquer certains échecs thérapeutiques (2).

Notre hypothèse est que l'intolérance des traitements antibiotiques entraînerait un arrêt précoce de celui-ci et serait responsable d'une persistance de cultures positives et d'une majoration de la mortalité. Nous avons donc analysé dans une étude rétrospective multicentrique française, les intolérances des antibiotiques au cours des infections pulmonaires à MNT.

Matériels et méthodes

Étude et population

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique française qui étudiait les dossiers des patients atteints d'infections pulmonaires à MNT traitées entre 2010 et 2015.

Avec l'aide des laboratoires de mycobactériologie et du réseau AZAY - Mycobactéries, les patients ont été identifiés à partir des prélèvements positifs (Fig. 1) dans cinq centres français (CHU de Tours, Nantes, Poitiers et Amiens, et la clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci (PSLV) de Tours) entre 2010 et 2015. Puis chaque dossier a été consulté afin de recueillir les critères cliniques, microbiologiques, scanographiques, diagnostiques d'infection pulmonaire à MNT et les différentes thérapeutiques reçues.

Pour établir le diagnostic d'infection pulmonaire à MNT nous avons retenu les critères cliniques, microbiologiques et radiologiques de l'ATS/IDSA (2), soit une symptomatologie pulmonaire avec un aspect nodulaire ou cavitaire à la radiographie pulmonaire ou des bronchectasies avec de multiples micro nodules au scanner thoracique, associée à des cultures positives issues de deux expectorations différentes ou d'un seul lavage broncho alvéolaire (LBA).

- La symptomatologie pulmonaire se définissait par une altération de l'état général associant asthénie, perte de poids et anorexie, une majoration de la dyspnée, et de la fréquence ou du volume des expectorations.
- Les anomalies scanographiques étaient classées en trois catégories, selon les descriptions radiologiques de l'ATS/IDSA : nodulaire, cavitaire ou bronchectasies (2).

Nous avons inclus 71 patients réunissant ces différents critères et ayant reçu une antibiothérapie à visée anti mycobactérie entre 2010 et 2015 (Fig. 1). Les patients mineurs et atteints de mucoviscidose étaient exclus.

Dix-sept patients dans le centre d'Amiens et 21 dans celui de Poitiers ont été identifiés grâce au réseau AZAY-mycobactéries. Il s'agit d'un réseau de microbiologistes de centres hospitaliers universitaires surveillant les résistances des mycobactéries tuberculeuses mais aussi de l'ensemble des mycobactérioses. Les causes d'exclusions étaient : début d'antibiothérapie hors délai d'inclusion, suivi hors CHU, perdu de vue, pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), traitement chirurgical exclusif, et absence de traitement.

À la clinique du PSLV, les patients ont été identifiés à l'aide du logiciel médical par la recherche des mots clés « mycobactéries », « dexambutol », « éthambutol », « clarythromycine », « zeclar », dans les courriers et les ordonnances de sorties. 145 patients ont pu être sélectionnés. 109 n'avaient pas été traités, 12 avaient une tuberculose, 8 étaient traités en dehors des périodes d'inclusion, un était perdu de vue et dans 7 cas l'identification de la mycobactérie n'avait pas pu être obtenue.

Pour les centres de Tours et de Nantes, les patients ont été sélectionnés à partir des prélèvements mycobactériologiques positifs. 479 patients à Tours et 190 à Nantes avaient un ou plusieurs prélèvements positifs (examen direct positif). 291 ont été exclus car il s'agissait de prélèvements issus de laboratoire extérieur ou de CH périphériques. 65 patients avaient une mucoviscidose, 26 étaient mineurs, 71 avaient une atteinte extra pulmonaire, 2 une tuberculose, 1 une PHS. 192 patients n'ont pas reçu de traitement, 4 ont été perdu de vue, 6 ont été suivi hors CHU. Dans un cas l'identification de la mycobactérie n'a pu être réalisée.

Les caractéristiques analysées étaient : âge au diagnostic, sexe, pathologie pulmonaire sous-jacente (broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dilatations des bronches (DDB), antécédent de tuberculose, autre), immunodépression (VIH, néoplasie, hémopathie, greffe), tabagisme, explorations fonctionnelles respiratoires (VEMS, CPT), scanner thoracique (cavitaire, nodulaire, bronchectasie), durée du traitement, décès, négativation des cultures, effets secondaires (présence d'au moins un effet secondaire : digestif, ophtalmologique, dermatologique, biologique, rhumatologique, auditif), arrêt précoce du traitement, et cause de modification ou d'arrêt du traitement.

Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. Le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour comparer les groupes de MNT différentes. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer le groupe des patients infectés à MAC et le groupe des patients infectés à *M. xenopi* ou le groupe des patients infectés à MAC et le groupe des patients avec une autre MNT, en analysant les données cliniques et paracliniques recueillies, ainsi que les caractéristiques de la tomодensitométrie thoracique. Un test de chi 2 ou un test de Fischer ont été utilisés pour l'analyse des données nominatives. Un $p \leq 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats

71 patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015 : 16 au CHU d'Amiens, 21 au CHU de Nantes, 14 au CHU de Poitiers, 12 au CHU de Tours et 8 à la clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci (PSLV) de Tours (Fig. 1).

Données générales

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 1. Il y avait autant d'hommes que de femmes. Vingt-huit pour cent avaient des antécédents de BPCO, 38% de DDB et 21 % de tuberculose. Neuf patients avaient déjà été traités pour une infection pulmonaire à mycobactéries atypiques. Trente-quatre patients avaient un antécédent de tabagisme, 15 avaient une corticothérapie inhalée, 3 étaient diabétiques de type II. Le nombre de patients immunodéprimés était de 25 (35 %) : parmi eux, 9 avaient une néoplasie d'organe solide, 6 une corticothérapie systémique, 3 une hémopathie, 2 un VIH, 2 une greffe pulmonaire, 1 une mutation gata 2, 1 une splénectomie, 1 une lymphopénie secondaire à une sarcoïdose.

Les différents antibiotiques reçus sont listés dans le tableau 2.

Sur les 71 patients, 51 ont présenté des effets indésirables (EI), soit 72%. Tous les effets indésirables sont détaillés dans le tableau 3. Les plus fréquents étaient d'origine digestive (33/51) regroupant nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales, hépatites et dysgueusie (goût métallique), suivi de ceux d'origine ophtalmologique (11/51) comprenant 3 uvéites et 2 neuropathies optiques rétro bulbaires (NORB). L'apparition d'effets indésirables était plus fréquente chez les patients ayant déjà été traités pour une mycobactérie atypique ($p=0,02$). Le sexe féminin avait tendance à être associé à l'apparition d'effets secondaires ($p=0,06$).

Parmi les patients avec des EI, nous avons différencié ceux qui ont arrêté définitivement et précocement leurs traitements (EI sévères) de ceux qui ont modifié leur schéma thérapeutique initial (EI modérés) (tableau 3). Cette modification pouvait être un arrêt ou un changement de molécule, ou bien une modification de posologie. En excluant les six patients décédés sous traitement, 14 patients ont arrêté précocement et définitivement leurs traitements pour cause d'EI. L'arrêt précoce du traitement pour EI était corrélé à l'absence de négativation des cultures ($p=0,014$) mais pas à la mortalité ($p=0,237$). Vingt-deux patients ont eu une modification du schéma thérapeutique initial, principalement liée à une toxicité oculaire et une intolérance digestive. Cela ne s'accompagnait pas d'une absence de négativation des

cultures ou d'une mortalité accrue. Ainsi la mortalité n'était pas liée à la présence d'un effet indésirable, qu'il soit sévère ou non.

Quinze patients sont décédés (21 %) dont 6 pendant la période de traitement. La survenue d'un décès était associée à un VEMS bas ($p=0,05$) ou à une CPT basse ($p=0,007$) mais aussi à la prise d'une corticothérapie systémique au diagnostic ($p=0,02$). Les causes de décès sont détaillées dans le tableau 4. Les patients décédaient plus de leurs comorbidités en particulier pulmonaires (9/15) que de l'infection à MNT (3/15).

Les mycobactéries les plus fréquemment retrouvées étaient *M. avium* (28/71) suivi de *M. intracellulare* (17/71) et de *M. xenopi* (15/71). Les différentes MNT identifiées sont listées dans le tableau 5.

Mycobacterium avium complex

Dans le groupe des patients infectés à MAC ($n=45$), l'âge médian était de 69 ans avec une prédominance de femmes (62 %). Soixante-dix-sept pour cent avaient une comorbidité pulmonaire dominée par les DDB (47 %) et 35 % avaient un tabagisme actif ou ancien. Sur le plan scanographique, les atteintes nodulaires (21/45) et bronchectasies (15/45) étaient plus fréquentes que l'atteinte cavitaire (9/45). Soixante-dix-huit pour cent ont déclaré des effets indésirables, dont la majorité était d'origine digestive. Neuf patients ont arrêté définitivement leur traitement : 4 pour intolérance digestive, 3 pour une toxidermie à la rifampicine, 1 pour une hépatite à la rifampicine et 1 pour ototoxicité. Dix-sept patients (38 %) ont modifié leur schéma thérapeutique initial. Le taux d'arrêt précoce et définitif était de 20 %. Le nombre de patients décédés étaient de huit (18 %).

M. xenopi

Dans le groupe des patients infectés à *M. xenopi* ($n=15$), l'âge médian était de 65 ans, majoritairement des hommes (67 %) avec une histoire de tabagisme actif ou ancien (80 %). Ils avaient une pathologie pulmonaire sous-jacente dans 93 % des cas avec majoritairement une BPCO (67 %) ou un antécédent de tuberculose pulmonaire (40 %). Soixante-sept pour cent ont présenté des effets indésirables, et deux ont arrêté définitivement leur traitement, un pour intolérance digestive et un pour oculotoxicité. Trois patients (20 %) ont développé des EI nécessitant une modification thérapeutique, deux pour NORB et un pour intolérance digestive.

Treize pour cent ont arrêté précocement et définitivement leur traitement. Cinq patients sont décédés, soit 33 %.

Autres MNT

Dans le groupe des patients traités pour d'autres MNT, 55 % ont eu des EI, trois ont arrêté précocement leur traitement pour intolérance digestive, rash à la clarythromycine et trouble visuel. Le taux d'arrêt précoce et définitif était de 27 %. Deux patients sont décédés (18 %).

Comparativement au groupe des patients infectés à *M. xenopi*, le groupe des infections à MAC était associé à l'absence de tabagisme ($p=0,01$) et de BPCO ($p<0,001$), à la présence de DDB ($p=0,04$), et l'absence de forme cavitaire au scanner thoracique ($p=0,05$). Les infections à MAC tendaient à être plus fréquentes chez les femmes comparées aux infections à *M. xenopi* (0,08).

Discussion

Dans cette cohorte étudiant les infections pulmonaires à MNT traitées, le taux d'effets indésirables était élevé (72 %). Ces EI étaient responsables d'un arrêt précoce et définitif du traitement chez 20 % des patients. L'arrêt précoce du traitement était corrélé à la persistance de cultures positives mais pas à la mortalité. La mortalité était principalement liée aux comorbidités.

Les caractéristiques de notre cohorte sont très proches de celles détaillées dans la littérature en dehors de l'âge de nos patients. Selon l'ATS, l'âge médian des atteintes pulmonaires à MNT est de 57 ans (2), tandis que dans des études européennes, il est d'environ 61 ans (3,10). Dans notre cohorte, les patients étaient plus âgés : l'âge médian était de 67 ans avec 69 % de patients âgés de plus de 60 ans. Cette différence pourrait s'expliquer par des différences dans la sélection des populations étudiées. En effet, nous avons analysé uniquement les infections pulmonaires traitées, or la littérature s'intéresse à tous les patients ayant des cultures positives à MNT (infections et colonisations). Les patients infectés semblent dans deux études européennes avoir un âge moyen plus élevé que les patients simplement colonisés (61,2 et 62,6 ans dans les infections pulmonaires versus 58,9 et 60,3 ans en cas de colonisations) (10,11). Ceci argumente pour l'existence d'une période prolongée d'évolution naturelle entre la colonisation et l'apparition de l'infection symptomatologique aboutissant à la mise en place d'un traitement.

Dans notre cohorte, 58 patients (82 %) avaient une pathologie pulmonaire sous-jacente et 35 % une immunodépression. Les pathologies pulmonaires, comme la BPCO, les DDB, les antécédents de tuberculoses sont décrites comme étant des facteurs de risque d'infection à MNT (2,8). Dans notre étude, nous retrouvions une faible proportion (18 %) de patients sans comorbidité pulmonaire. Cette proportion était relativement minime par rapport à ce qui est rapporté. Cela pourrait dépendre des critères utilisés pour définir les comorbidités entraînant des absences de comorbidité de 33 à 52% dans la littérature. Dans l'étude de Henry et al, 37 % des patients n'avaient pas d'atteinte pulmonaire sous-jacente (12). Dans une étude française il n'y avait pas de comorbidité respiratoire chez 52 % des patients et pas d'immunodépression chez 54 % des patients (3). Enfin dans une étude danoise 33 % des patients n'avaient pas de comorbidité respiratoire (10).

Dans notre étude, le complexe MAC était le plus représenté (63 %) suivi de *M. xenopi* (21 %). Ces données se recourent avec l'épidémiologie française et européenne (1,3,13). Nous avons remarqué, comme déjà décrit, deux groupes de patients aux caractéristiques distinctes selon la MNT en cause (MAC ou *M. xenopi*).

En comparant nos résultats à ceux de la littérature, l'âge médian des infections pulmonaires à MAC était de 69 ans versus 70 ans avec une prédominance féminine ; la présence de comorbidités pulmonaires était de 77 % versus 80 % (1,2,13). Sur le plan scanographique, nous observons des atteintes nodulaires (21/45) et des bronchectasies (15/45) plus fréquemment que des atteintes cavitaires (9/45) (1,2,13). Ce groupe de femmes post ménopausiques non tabagiques peut rappeler le syndrome de Lady Windermere qui est caractérisé par une infection à MAC chez des femmes avec des DDB localisées de la lingua ou du lobe moyen (14). Dans notre étude, nous n'avons pas étudié la topographie des atteintes pulmonaires permettant d'identifier d'éventuel syndrome de Lady Windermere.

Nos patients infectés à *M. xenopi* possédaient les mêmes caractéristiques que celles retrouvées dans la littérature (1,3,9,10) : l'âge médian était de 65 ans, majoritairement des hommes (67 %), avec une histoire de tabagisme actif ou ancien (80 %), une pathologie pulmonaire sous-jacente (93 %) essentiellement une BPCO (67 %) ou un antécédent de tuberculose pulmonaire (40 %) avec prédominance de formes cavitaires au scanner thoracique. Une cohorte prospective anglaise met en évidence un âge moyen de 65 ans, avec une majorité d'homme et une pathologie pulmonaire sous-jacente dans 2/3 des cas (principalement BPCO puis séquelles de tuberculose pulmonaire). La forme cavitaire représente habituellement 81 % des infections (15).

Dans notre étude, 72 % des patients ont développé des EI, majoritairement des effets gastro intestinaux (33/51) et ophtalmologiques (11/51). Ces résultats sont cohérents avec ce qui est décrit, comme dans une étude hollandaise récente retrouvant un taux élevé d'EI (67 %) même si les proportions relatives de chaque EI varient (effets digestifs : 71%, auditifs : 16 % et hépatotoxiques : 18 %) (16).

Nous observons que l'apparition d'EI était plus fréquent chez les patients ayant déjà été traité pour une mycobactérie atypique ($p=0,02$) pouvant faire suspecter un effet « toxique » ou « d'intolérance » cumulatif des médicaments. Dans la littérature, il ne semble pas y avoir de facteurs associés à une augmentation du risque d'EI (17).

Les EI digestifs, comprenant dyspepsie, nausées, vomissements et diarrhées (65 % des EI de notre série), peuvent être secondaires à la prise de macrolides, de rifamycines et de quinolones. L'intolérance digestive secondaire aux macrolides peut atteindre jusqu'à 70 % des patients (2,18), celle-ci est dose dépendante (19). Nous n'avons pas pu comparer les EI selon le type de macrolides, puisque seulement 4 patients versus 41 ont reçu de l'azithromycine. Une tendance à avoir plus d'EI digestif et hématologique chez les patients recevant de l'azithromycine a été suspectée, comparativement à ceux recevant de la clarythromycine (16). En plus de troubles digestifs, les rifamycines peuvent entraîner des hépatites (8). Ainsi nous avons rapporté deux cas d'hépatites sur nos soixante-six patients ayant reçu une rifamycine.

Nous avons constaté que 21 % des EI de notre série étaient ophtalmologiques. Au cours des infections pulmonaires à MNT, les EI ophtalmologiques sont habituellement liés à la prise d'éthambutol, estimés entre 10 et 20 % (20,21) et sont caractérisés par une neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) (8). Ce risque d'effet secondaire est dose dépendant (22) et la plupart du temps les EI disparaissent à l'arrêt du traitement (23). Les facteurs de risques de développer une NORB secondaire à l'éthambutol sont l'âge supérieur à 65 ans, l'hypertension artérielle ou encore l'insuffisance rénale chronique. L'apparition d'une NORB est une cause habituelle d'arrêt définitif de l'éthambutol (24). Dans deux cas de notre cohorte, des patients ont développé une uvéite alors qu'ils recevaient une association clarythromycine - rifabutine. Cette association semble être un facteur de risque d'apparition d'uvéite (25).

Dans notre étude, sur les cinq patients ayant reçu de l'amikacine, trois ont développé une ototoxicité nécessitant un arrêt de celui-ci. L'ototoxicité secondaire à l'amikacine administré par voie intra veineuse est marquée par une atteinte vestibulaire définitive (8). La voie nébulisée est à l'essai, et permettrait de limiter les effets systémiques (26).

Dans notre cohorte, les EI étaient responsables de l'arrêt anticipé et définitif des traitements dans 20 % des cas et d'une modification du schéma thérapeutique chez 31 % des autres patients. Ces chiffres concordent avec ceux de la littérature où 13 % des patients atteints de MNT ont arrêté leur traitement et 27 à 33 % l'ont modifié suite à des EI (16,17). Dans une série s'intéressant spécifiquement aux infections pulmonaires à MAC, les EI sont responsables d'un arrêt des thérapeutiques chez 24 % des patients (27) et dans une série étudiant les infections à *M. xenopi*, ils entraînent une modification du schéma thérapeutique dans 42 % des cas (28).

Afin d'augmenter la tolérance et l'observance thérapeutique, l'ATS conseille l'utilisation d'un traitement séquencé trois fois par semaine dans les formes nodulaires des infections à MAC (2). De même, un traitement séquencé de l'éthambutol trois fois par semaine peut aussi être proposé afin de diminuer la toxicité oculaire (23). Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié de ce type de schéma thérapeutique. Néanmoins, dans une étude américaine utilisant le traitement séquencé, 22 des 30 patients inclus ont déclaré des EI secondaires aux macrolides, et quatre ont complètement arrêté leur thérapeutique. Ces 4 patients étaient plus âgés (82 versus 68 ans) (24).

Comparativement aux données de la littérature, nous retrouvons les mêmes causes de décès : soit les comorbidités pulmonaires puis cardio-vasculaires et enfin les néoplasies extra pulmonaires. Tandis que les infections pulmonaires à MAC ne sont responsables du décès que dans moins de 3 % des cas (29). Dans notre étude, la mortalité était plus fréquente chez les patients ayant une corticothérapie systémique au moment du diagnostic d'infection pulmonaire à MNT ($p=0,02$), mais pas lorsqu'ils recevaient une corticothérapie inhalée.

La mortalité dans notre série était de 18 % dans le groupe MAC et de 33 % dans le groupe *M. xenopi* mais probablement par manque de puissance, nous ne mettons pas en évidence de différence significative de mortalité entre ces 2 groupes. Pourtant il est décrit que la mortalité des infections pulmonaires à MAC se situe entre 17 et 31 % (6,21) alors que dans les études regroupant uniquement les infections pulmonaires à *M. xenopi*, le taux de décès à 5 ans est de 57 à 69 % (15,21,28). Ainsi les infections à *M. xenopi* semblent de moins bon pronostic (10) particulièrement celles dont la durée de traitement est inférieure à 6 mois (28). Nous n'avons pas retrouvé chez nos patients de lien entre l'arrêt précoce du traitement et la mortalité, et un seul des cinq décès survenus dans le groupe *M. xenopi* a été rapporté à l'infection à MNT.

Notre étude présente plusieurs limites, d'abord il s'agit d'une étude rétrospective. Ensuite, notre évaluation de la mortalité est difficile, puisque nous avons enregistré le statut «vivant ou décédé » au moment du recueil de données ce qui induit des durées de suivi des patients très variables. Les posologies des traitements n'ont pas été recueillies en dose poids, ce qui ne nous permet pas d'évaluer les EI en fonction d'éventuels surdosages des antibiotiques.

Conclusion

Cette étude confirme la mauvaise tolérance du traitement antibiotique des infections pulmonaires à MNT. L'arrêt précoce du traitement serait responsable d'une absence de négativation de cultures, sans toutefois avoir un effet direct sur la mortalité. On ne peut pas exclure que les EI seront plus néfastes chez le patient avec comorbidités et indirectement sur la morbi-mortalité. Afin d'évaluer le retentissement des EI sur la mortalité, des études avec de plus grande cohorte semblent nécessaires.

Bibliographie

1. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, Lebrun L, Loos-Ayav C, Lozniewski A, et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 1 déc 2006;28(6):1211-5.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2007;175(4):367-416.
3. Blanc P, Dutronc H, Peuchant O, Dauchy F-A, Cazanave C, Neau D, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study. *PloS One*. 2016;11(12):e0168290.
4. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012. *BMC Infect Dis*. 6 mai 2016;16:195.
5. Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Treatment of pulmonary infections caused by mycobacteria of the Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Thorax*. 1981;36(5):326-329.
6. Xu H-B, Jiang R-H, Li L. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mars 2014;33(3):347-58.
7. Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest*. août 2004;126(2):566-81.
8. Schoenfeld N, Haas W, Richter E, Bauer T, Boes L, Castell S, et al. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses. *Pneumol Stuttg Ger*. avr 2016;70(4):250-76.
9. Varadi RG, Marras TK. Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. oct 2009;13(10):1210-8.
10. Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2010;181(5):514-21.
11. Mencarini J, Cresci C, Simonetti MT, Truppa C, Camiciottoli G, Frilli ML, et al. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease. *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):515-22.

12. Henry MT, Inamdar L, O’Riordain D, Schweiger M, Watson JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J.* mai 2004;23(5):741-6.
13. Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, Vincent V, Grosset J, French Mycobacteria Study Group. Sentinel-site surveillance of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Eur Respir J.* déc 2005;26(6):1092-6.
14. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest.* juin 1992;101(6):1605-9.
15. Jenkins PA, Campbell IA, Research Committee of The British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Respir Med.* avr 2003;97(4):439-44.
16. Zweijpfenning S, Kops S, Magis-Escurra C, Boeree MJ, van Ingen J, Hoefsloot W. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med.* oct 2017;131:220-4.
17. Davies BS, Roberts CH, Kaul S, Klein JL, Milburn HJ. Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London. *Scand J Infect Dis.* nov 2012;44(11):815-9.
18. Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT, Onyi GO, et al. Initial clarithromycin monotherapy for Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1994;149(5):1335-41.
19. Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 1993;16(3):215-21.
20. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. *Thorax.* 1 juill 2008;63(7):627-34.
21. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by M avium intracellulare, M malmoense, and M xenopi in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax.* mars 2001;56(3):167-72.
22. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, Lee AG. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2017;28(6):545-51.

23. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2005;172(2):250-3.
24. Field SK, Cowie RL. Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest*. oct 2003;124(4):1482-6.
25. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Murphy DT, Wallace RJ. Azithromycin activity against Mycobacterium avium complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. nov 1996;23(5):983-9.
26. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, Micioni L, Liu K, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2017;195(6):814-23.
27. Roussel G, Igual J. Clarithromycin with minocycline and clofazimine for Mycobacterium avium intracellulare complex lung disease in patients without the acquired immune deficiency syndrome. GETIM. Groupe d'Etude et de Traitement des Infections à Mycobactéries. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. juin 1998;2(6):462-70.
28. Andréjak C, Lescure F-X, Pukenyte E, Douadi Y, Yazdanpanah Y, Laurans G, et al. Mycobacterium xenopi pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax*. avr 2009;64(4):291-6.
29. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2012;185(5):575-83.

Figure 1 – Diagramme de flux.

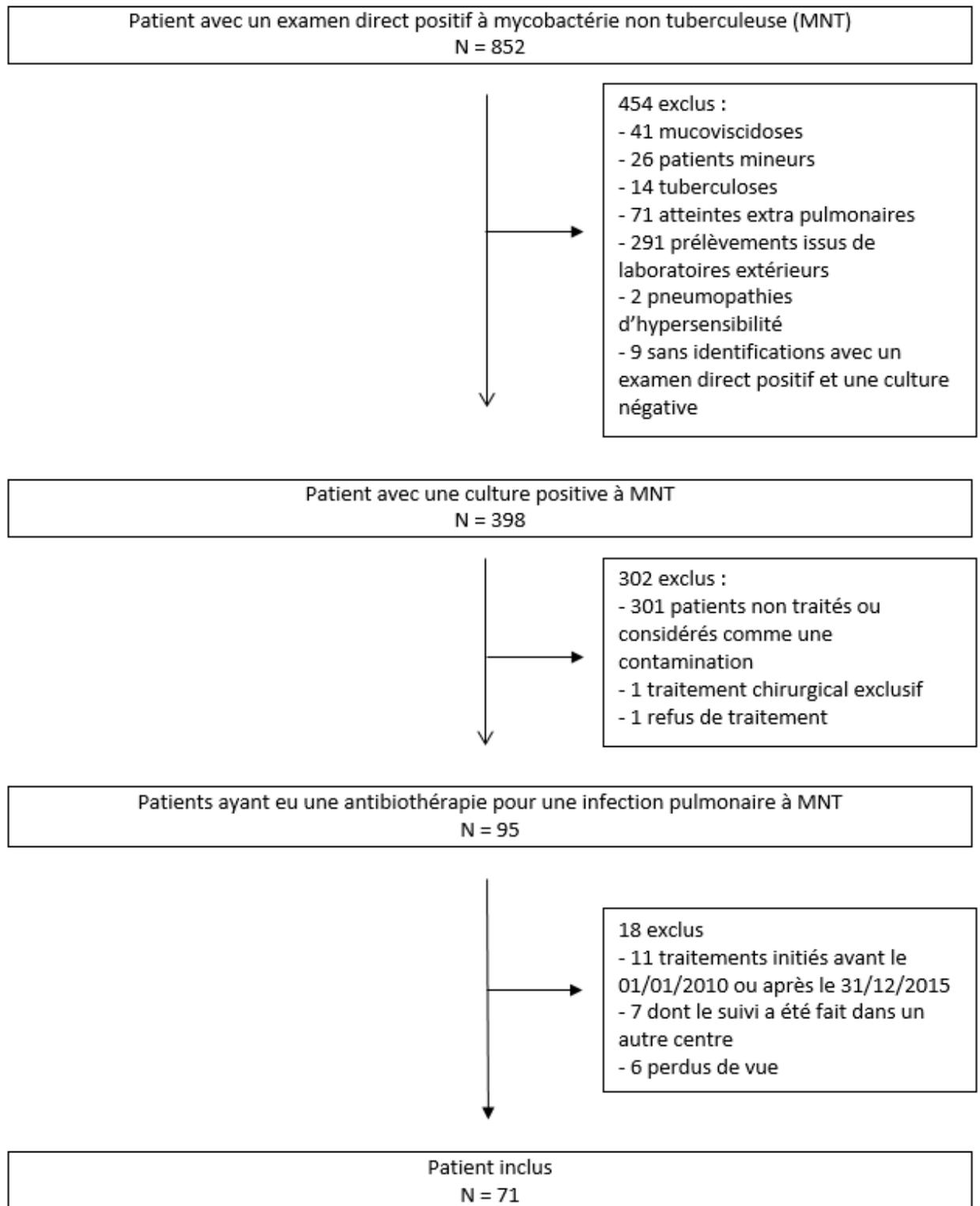


Tableau 1 – Caractéristiques des patients inclus.

	Données totales	MAC	<i>M. xenopi</i>	autres MNT
Nombre de patient	71	45	15	11
Age médian (en années)	67 [22;85]	69 [22;85]	65 [46;79]	67 [53;80]
Sexe homme/femme	33/38	17/28	10/05	06/05
Pathologie pulmonaire sous-jacente	58	35	14	9
BPCO	20	5	11	4
DDB	27	21	2	4
Antécédent de tuberculose pulmonaire	15	7	6	2
Autre	13	7	5	1
Immunodépression	25	18	3	4
VIH	2	2	0	0
Néoplasie	9	7	2	0
Hémopathie	3	2	0	1
Greffe	2	0	1	1
Corticothérapie au long court	8	5	1	2
Tabagisme actif ou ancien	33	16	12	5
Explorations fonctionnelles respiratoires				
VEMS (en % de la théorique)	69 [27;122]	74 [28;122]	51 [27;113]	73 [47;100]
CPT (en % de la théorique)	106 [40;153]	106 [40;153]	112,5 [65;149]	103 [77;147]
Scanner thoracique				
Cavitaire	21	9	8	4
Nodulaire	31	21	5	5
Bronchectasies	20	15	2	2
Durée médiane du traitement (mois)	15 [1;24]	16 [1;24]	15 [3;20]	12 [4;19]
Décès	15	8	5	2
Négativation des cultures	48	24	15	9

BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive, DDB : dilatation des bronches, VIH : virus immunodéficience humaine, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CPT : capacité pulmonaire totale

Tableau 2 – Listes des différents antibiotiques reçus selon l'espèce de MNT

ATB donnés	MAC (n = 45)	<i>M.xenopi</i> (n = 15)	Autres MNT (n = 11)
Clarythromycine / Azithromycine	41 / 4	12 / 0	8 / 0
Rifabutine / rifampicine	16 / 27	4 / 11	2 / 6
Éthambutol	39	15	7
Amikacine voie IV	2	0	3
Amikacine voie nébulisée	1	1	0
Moxifloxacine	4	4	3
Isoniazide	1	0	4
Doxycycline	0	1	1
Imipenem	0	0	2
Cefoxitine	0	0	1

MAC : Mycobacterium avium complex, MNT : Mycobactérie non tuberculeuse, IV ; intra veineuse

Tableau 3 – Effets indésirables

	Au total (n=71)	MAC (n=45)	<i>M. xenopi</i> (n=15)	autres MNT (n=11)
Effets indésirables (EI)				
Présence d'au moins un EI	51	35	10	6
Aucun EI	20	10	5	5
Intolérance digestive	33	23	7	3
Ophtalmologique	11	7	3	1
Médullaire	4	4	0	0
Toxidermie	5	4	0	1
Arthralgie	4	2	2	0
Tendinopathie	1	0	0	1
Photosensibilité	1	0	0	1
Ototoxicité	5	3	0	2
Arrêt précoce et définitif du traitement				
Décès	6	3	3	0
Intolérance digestive	6	4	1	1
EI ophtalmologiques	2	0	1	1
Toxidermie	4	3	0	1
Hépatite	1	1	0	0
Ototoxicité	1	1	0	0
Causes de la modification du schéma thérapeutique initial				
Intolérance digestive	7	6	1	0
Ophtalmologique	8	6	2	0
Médullaire	3	3	0	0
Hépatite	1	1	0	0
Interaction médicamenteuse	1	1	0	0
Ototoxicité	1	0	0	1
Tendinopathie	1	0	0	1

Tableau 4 – Description des causes de décès

	Au total (n=71)	MAC (n=45)	<i>M.xenopi</i> (n=15)	Autres MNT (n=11)
Nombre de décès total	15	8	5	2
Causes de décès				
Comorbidité extra pulmonaire	3	3	0	0
Cardiopathie	1	1	0	0
Hémopathie	1	1	0	0
Cancer du sein	1	1	0	0
Pathologie pulmonaire sous jacente	9	4	4	1
Exacerbation de BPCO	3	1	2	0
Greffé pulmonaire	1	0	1	0
Emphysème	1	0	1	0
Fibrose pulmonaire	2	2	0	0
Pneumopathie d'hypersensibilité	1	1	0	0
Cancer pulmonaire	1	0	0	1
Infection à MNT	3	1	1	1

Tableau 5 - Détails des mycobactéries non tuberculeuses

	N = 71
<i>M. avium</i>	28
<i>M. intracellulare</i>	17
<i>M. xenopi</i>	15
<i>M. kansasii</i>	3
<i>M. abscessus</i>	3
<i>M. szulgai</i>	2
<i>M. fortuitum</i>	1
<i>M. goodii</i>	1
<i>M. massiliense</i>	1

Vu, le Directeur de Thèse

Tours

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de

Tours, le

Résumé

Introduction : Le traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques est long et mal toléré. Les effets indésirables (EI) pourraient expliquer en partie le mauvais pronostic de cette maladie. Notre hypothèse était que les EI seraient responsables d'un arrêt prématuré du traitement antibiotique et augmenteraient la mortalité.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant les patients traités pour une infection pulmonaire à mycobactéries atypiques dans les hôpitaux d'Amiens, Nantes, Poitiers, Tours et la clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci à Tours entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Les patients mineurs et atteints de mucoviscidose étaient exclus.

Résultats : 71 patients ont été inclus. 45 patients avaient une infection à *Mycobacterium avium* complex, 15 à *Mycobacterium xenopi*. 71,8 % ont présenté des EI dont 65 % étaient d'origine digestive et 21 % d'origine ophtalmologique. Quatorze patients ont arrêté précocement leurs traitements et vingt-deux ont modifié leur schéma thérapeutique initial à cause des EI. L'arrêt précoce du traitement était corrélé à l'absence de négativation des cultures ($p=0,014$) mais pas à la mortalité ($p=0,237$). La présence d'EI n'était pas corrélée à la mortalité. Les EI étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique ($p=0,02$).

Conclusion : Les EI du traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques sont importants et responsables d'un arrêt précoce du traitement, pouvant aboutir à une absence de négativation des cultures.

Mots clés : mycobactérie non tuberculeuse – *Mycobacterium avium* complex – *Mycobacterium xenopi* – traitement – effets indésirables

BALAVOINE Charlotte

37 pages – 5 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : Le traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques est long et mal toléré. Les effets indésirables (EI) pourraient expliquer en partie le mauvais pronostic de cette maladie. Notre hypothèse était que les EI seraient responsables d'un arrêt prématuré du traitement antibiotique et augmenteraient la mortalité.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant les patients traités pour une infection pulmonaire à mycobactéries atypiques dans les hôpitaux d'Amiens, Nantes, Poitiers, Tours et la clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci à Tours entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Les patients mineurs et atteints de mucoviscidose étaient exclus.

Résultats : 71 patients ont été inclus. 45 patients avaient une infection à *Mycobacterium avium* complex, 15 à *Mycobacterium xenopi*. 71,8 % ont présenté des EI dont 65 % étaient d'origine digestive et 21 % d'origine ophtalmologique. Quatorze patients ont arrêté précocement leurs traitements et vingt-deux ont modifié leur schéma thérapeutique initial à cause des EI. L'arrêt précoce du traitement était corrélé à l'absence de négativation des cultures ($p=0,014$) mais pas à la mortalité ($p=0,237$). La présence d'EI n'était pas corrélée à la mortalité. Les EI étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique ($p=0,02$).

Conclusion : Les EI du traitement antibiotique des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques sont importants et responsables d'un arrêt précoce du traitement, pouvant aboutir à une absence de négativation des cultures.

Mots clés : Mycobactérie non tuberculeuse – *Mycobacterium avium* complex – *Mycobacterium xenopi* – traitement – effets indésirables

Jury :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Membres du Jury : Professeur Claire ANDREJAK
Professeur François-Xavier BLANC
Professeur Philippe LANOTTE

Date de soutenance : 16 mars 2018