

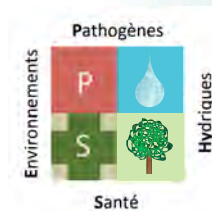


Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches non mucoviscidosiques

Le point de vue du microbiologiste en pratique



Pr Hélène MARCHANDIN



Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

Aptalis Pharma S.A.S.

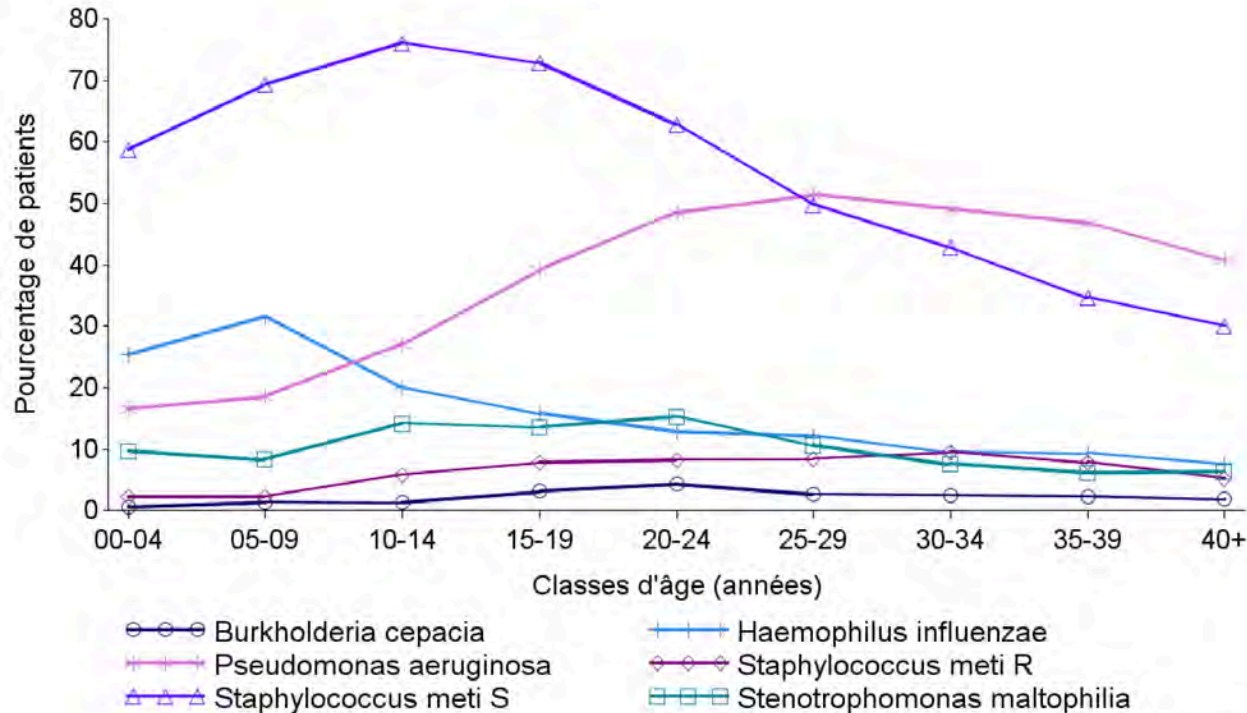
Mérieux Université

bioMérieux

Astellas Pharma S.A.S.

International Health Management Associates, Inc. (IHMA)

Microbiologie : CF versus bronchectasies non-CF



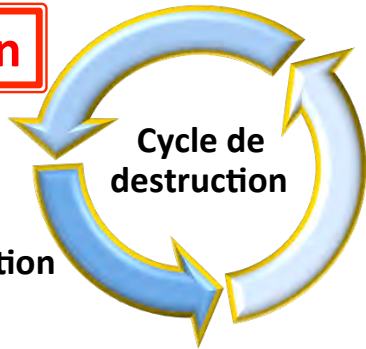
Colonisation/infection :

- Primo
- Intermittente
- Chronique

Registre français de la mucoviscidose 2017

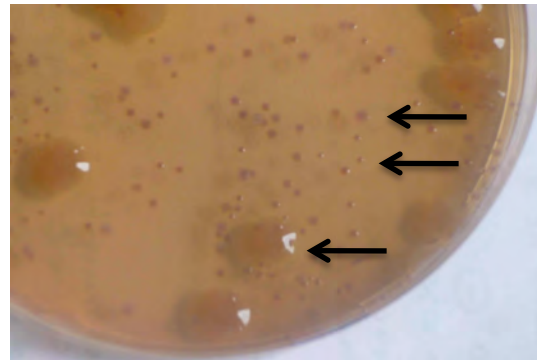


Infection



Obstruction /
bouchons muqueux

Inflammation



Primo-colonisation/infection

1 seul phénotype / non mucoïde
Pigmenté



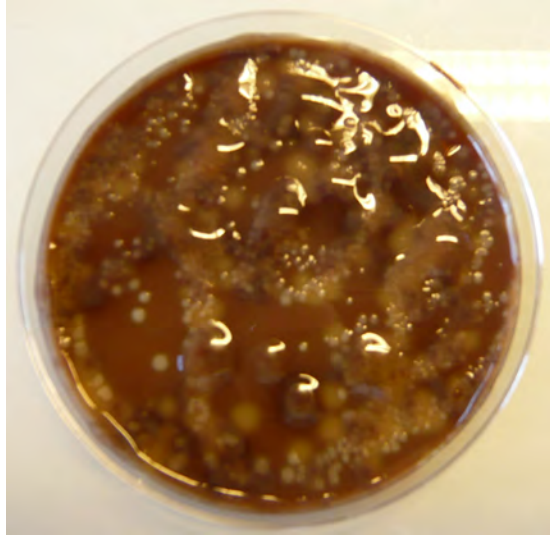
Colonisation/Infection chronique

Diversité des phénotypes / au moins 1 mucoïde
Non pigmenté

Le + souvent **sensible** aux ATB anti-PA

Le plus souvent **multirésistant** aux ATB

Modifications adaptatives nombreuses au cours de la persistance



P. aeruginosa
mucoïde



Impossibilité d'éradication / moyens actuels
Dégradation + rapide fonction respiratoire CF

Microbiologie : CF versus bronchectasies non-CF

Europe – US – Canada

Adult:

US:

P. aeruginosa (10),
NTM (55)

Paediatric:

UK:

H. Influenzae
(90,91)

Europe:

P. aeruginosa
(29, 45, 67, 71, 92),
Prevotella (94),
H. Influenzae (93)

Ireland:

H. influenzae
(89)

Asia-pacific

Adult:

China, Japan & Thailand:

P. aeruginosa
(57, 58, 37, 61)

South Korea:

NTM (97)

Australia:

H. Influenzae (98, 99)

Paediatric:

New Zealand:

H. Influenzae
(41, 42, 85)

Australia:

NTHi (87),
H. Influenzae (88)

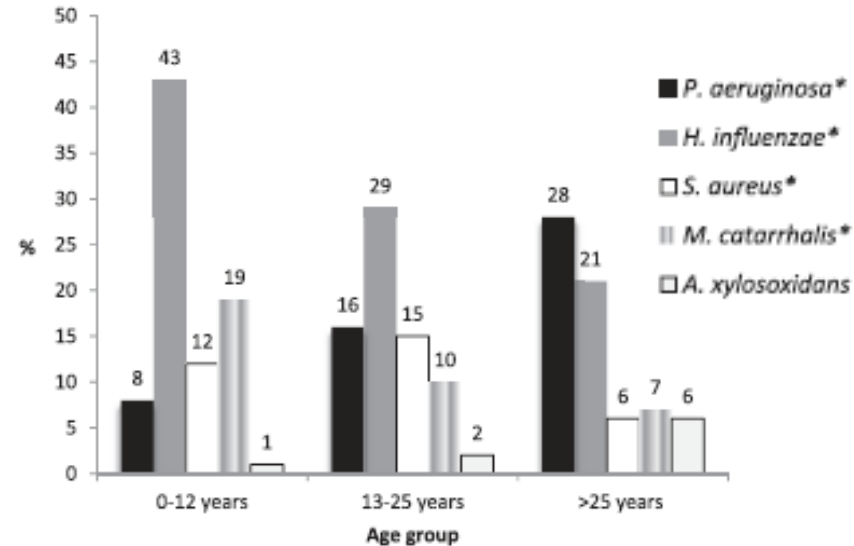
+ *S. pneumoniae*, *S. aureus* & *M. catarrhalis*

Toutes bronchectasies non-CF

Chandrasekaran *et al.* BMC Pulmonary Medicine 2018; 18:8 3

→ *P. aeruginosa* : 1 pathogène prévalent CF/non-CF

→ Des types de colonisation similaires



Dyskinésie ciliaire primitive

Alanin *et al.* Clin Microbiol Infect 2015; 21: 1093.e1–1093.e7

Wijers *et al.* Chron Respir Dis 2017; 14: 392

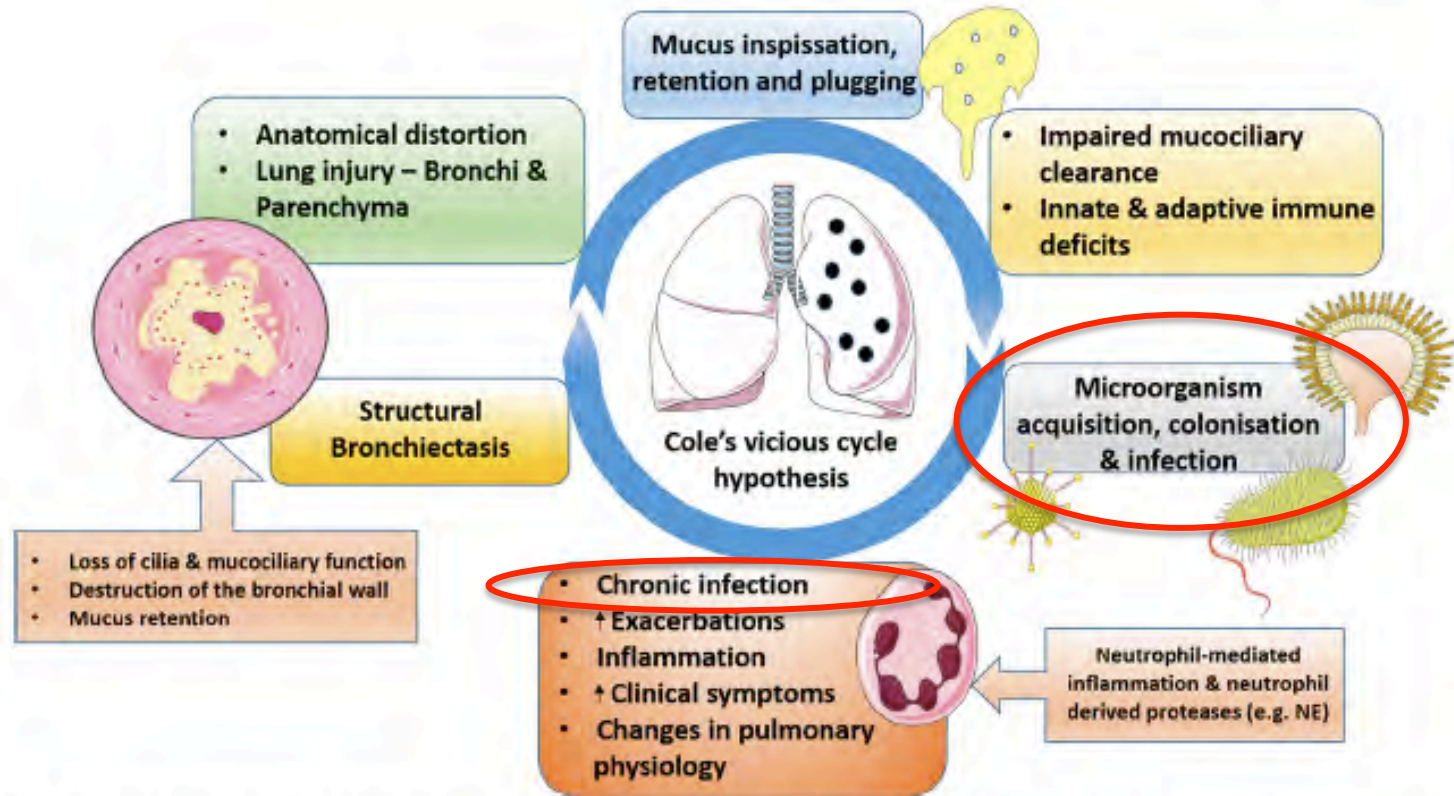
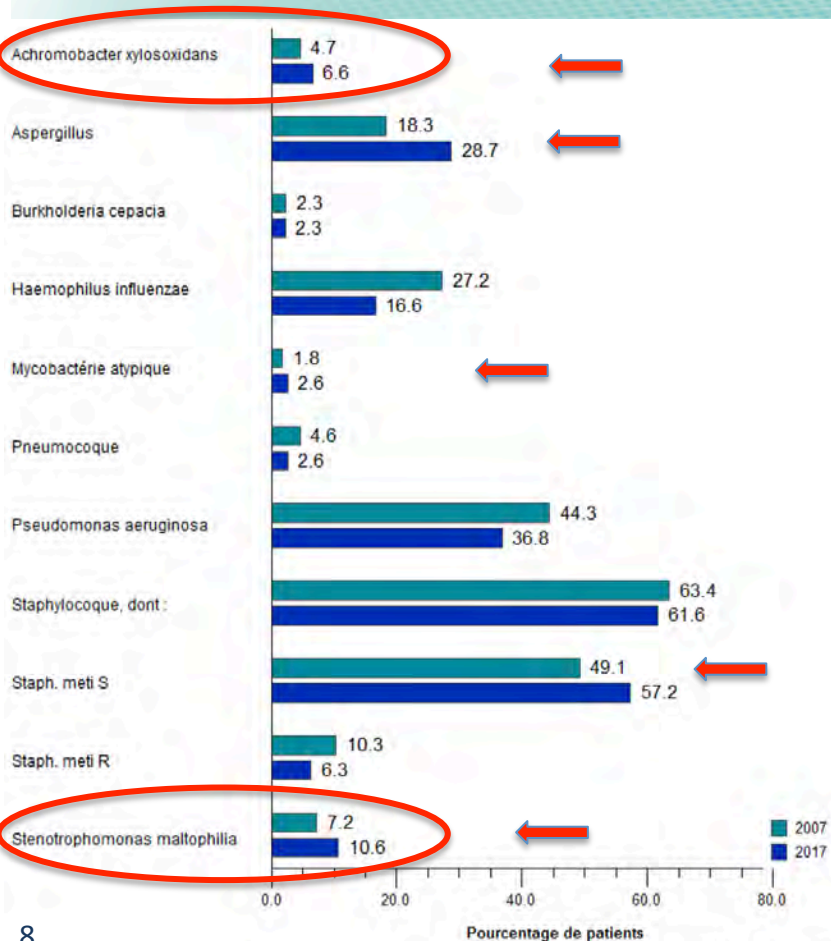


Fig. 1 A modern interpretation of Cole's vicious cycle hypothesis. Abbreviations: NE – Neutrophil elastase, ↑ - Increased

Bactéries émergentes : CF versus bronchectasies non-CF



mais aussi :

Pandoraea
Inquilinus
Ochrobactrum
Agrobacterium / Rhizobium
Cupriavidus
Nocardia
...

→ des pathogènes opportunistes divers, certains considérés comme émergents (CF)

Bactéries émergentes : CF versus bronchectasies non-CF

- Une biblio pauvre
- Extrapolation ← CF le + souvent
- Quelques cas cliniques

The Microbiome and Emerging Pathogens in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

Semin Respir Crit Care Med (2015) 36:225-235

Heather Green, MBChB, MRCP¹ Andrew M. Jones, MD, FRCP¹

Chronic pulmonary sepsis is the predominant cause of morbidity for patients with cystic fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis. Previously it was thought that respiratory infection in these patients was mostly limited to a very small number of typical pathogens; however, in recent years there have been increasing reports of infection with other emerging potential pathogens including *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, *Ralstonia*, *Pandoraea*, nontuberculous mycobacteria, and fungal species. Furthermore, culture-independent methodologies have established that the lungs of patients with CF and non-CF bronchiectasis comprise mixed microbiological communities of aerobic and anaerobic bacteria, fungal and viral species, collectively referred to as the lung microbiome. This article addresses the clinical relevance of emerging pathogens and the lung microbiome in CF and non-CF bronchiectasis.

Non-CF ?

- EMBARC : European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration

Chalmers *et al.* ERJ Open Research (2016) 2:00081-2015

- US Bronchiectasis Research Registry → description de la population

Aksamit *et al.* Chest (2017) 151:982-92

Analyses descriptives non longitudinales disponibles actuellement :

Emergences / DDB non-CF ?



Adult Patients With Bronchiectasis

A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry

Aksamit et al. Chest (2017) 151:982-92

TABLE 5] Microbiological Results for Patients With Bronchiectasis

Microbiological Result	Data Available (No.)	Overall (N = 1,826)
Bacterial culture findings, No. (%)		
No growth in any culture	1,406	93 (7)
Oropharyngeal flora	1,406	1,037 (74)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,406	116 (8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,406	49 (3)
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	1,406	170 (12)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	1,406	470 (33)
→ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,406	76 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,406	35 (2)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,406	20 (1)
→ <i>Achromobacter</i>	1,406	15 (1)
<i>Alcaligenes</i>	1,406	13 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	1,406	30 (2)
<i>Burkholderia species</i>	1,406	5 (0)
<i>Nocardia</i>	1,314	9 (1)

→ Des pathogènes opportunistes divers

Les déterminants de l'émergence

The Microbiome and Emerging Pathogens in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

Semin Respir Crit Care Med (2015) 36:225-235

Heather Green, MBChB, MRCP¹ Andrew M. Jones, MD, FRCP¹

1. Changes in microbiological taxonomy with reassignment of species to new genera
2. An increased use of aggressive eradication therapy for initial infection with "typical" CF pathogens
3. A greater use of chronic suppressive antibiotic therapy
4. Application of new molecular techniques for the identification of microorganisms
5. Improved patient survival
6. Increased sputum surveillance

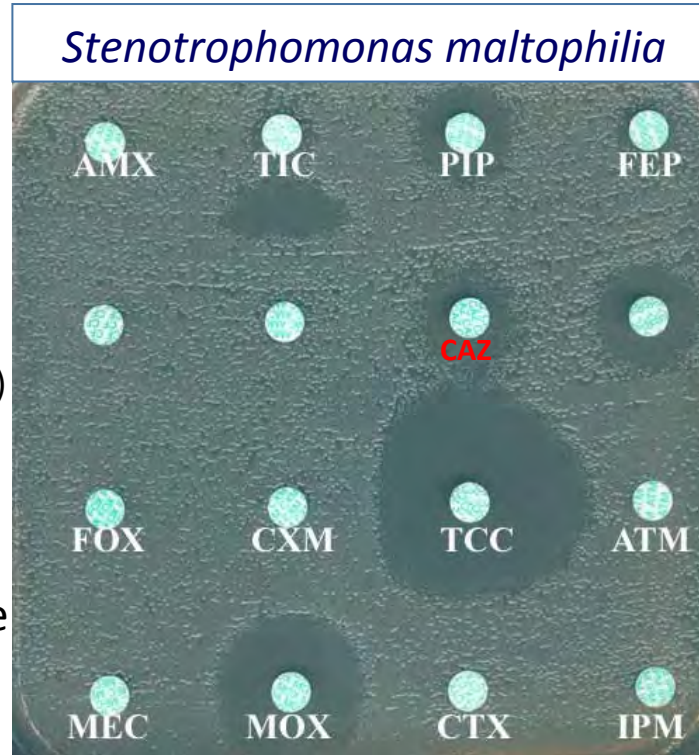
→ une sélection probable par les antibiothérapies

7. Des capacités adaptatives bactériennes multiples

Bactéries émergentes & résistance aux antibiotiques

Bactéries (bacilles à Gram négatif +++) d'origine environnementale
naturellement multirésistants & acquisition de R supplémentaires possibles

Stenotrophomonas maltophilia



A tester (CA-SFM 2019 V2)

Cotrimoxazole
Ticarcilline-acide clavulanique
Ceftazidime
Lévofloxacine
Minocycline

Multirésistance naturelle :

- β -lactamines :
sauf moxalactam (MOX) &
ticarcilline-acide clavulanique (TCC)
- aminosides
- polymyxines

Production de 2 β -lactamases dont une
carbapénémase (métallo- β -lactamase)

Achromobacter complexe *xylosoxidans*

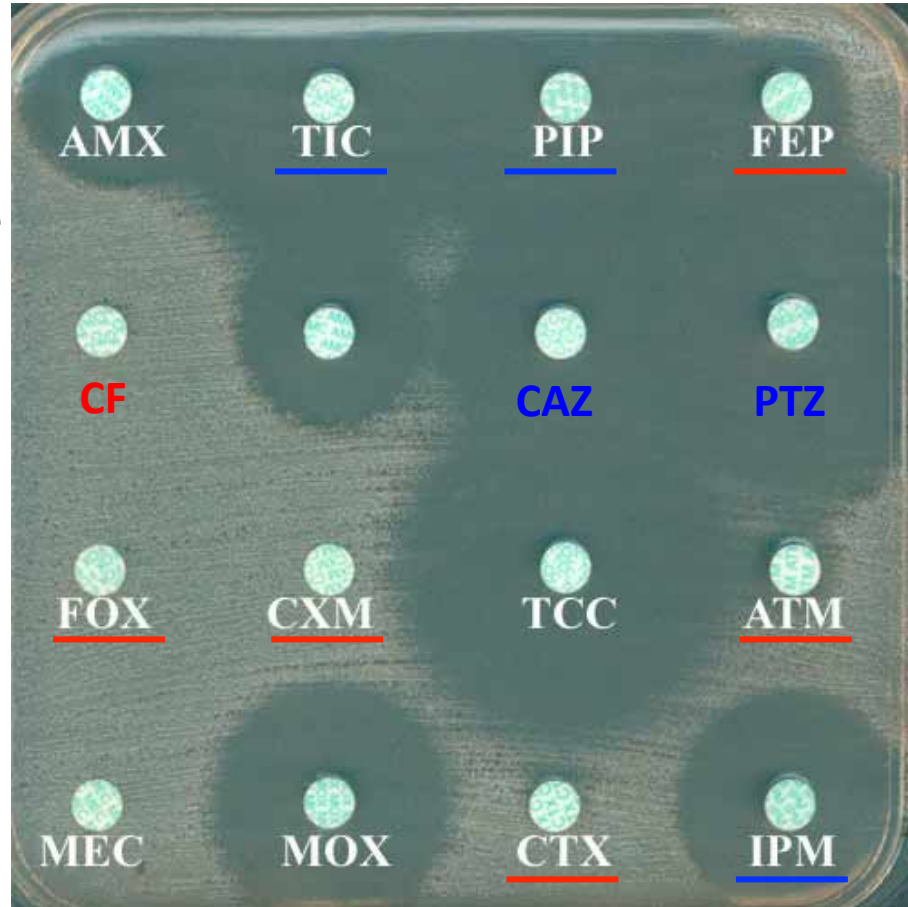
Multirésistance naturelle :

- céphalosporines sauf ceftazidime
- aminosides
- polymyxines
- fosfomycine

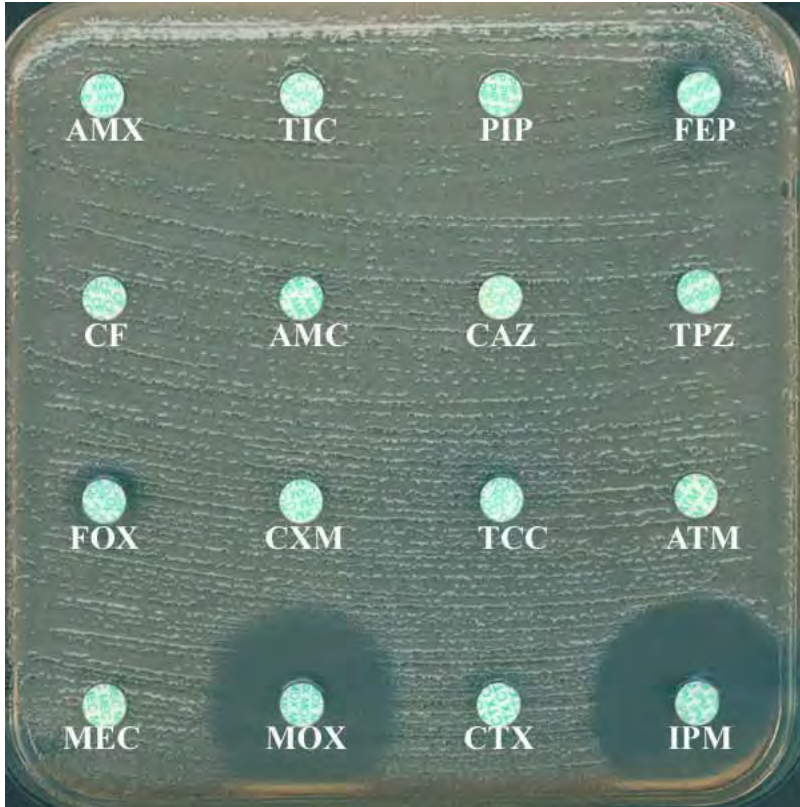
Sensibilité aux pénicillines

β -lactamase chromosomique
inductible

Phénotype similaire à celui
de *Bordetella bronchiseptica*

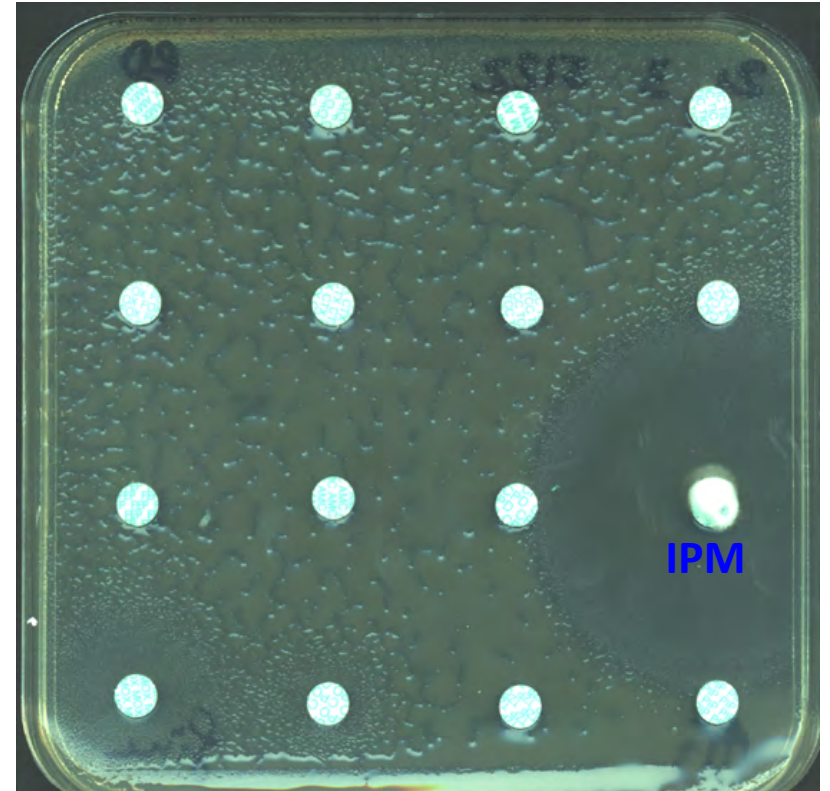


Ochrobactrum anthropi / *O. intermedium*



Multirésistance naturelle aux β -lactamines
Exception : latamoxef et imipénème

Inquilinus limosus



Multirésistance naturelle: Imipénème, seule β -lactamine active (+ aspect mucoïde)

Burkholderia complexe cepacia

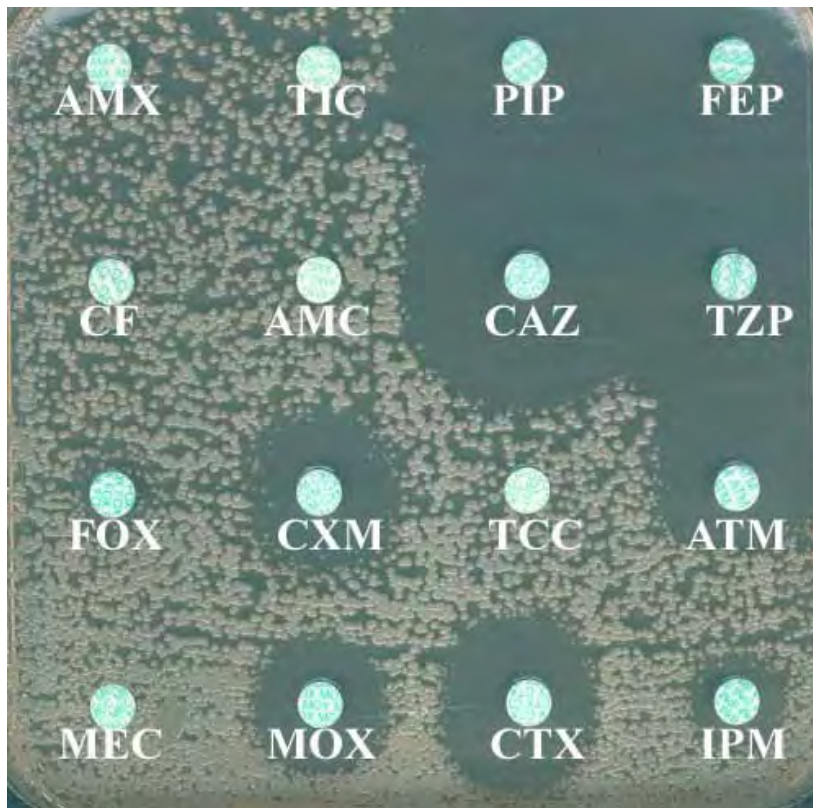
Multirésistance naturelle

- Idem *P. aeruginosa*
(aminopénicillines +
C1G + C2G)

+ ticarcilline + TCC
(alors que pipéracilline S)
+ imipénème (bas niveau)

- aminosides
- polymyxines

Production de 2 β -lactamases

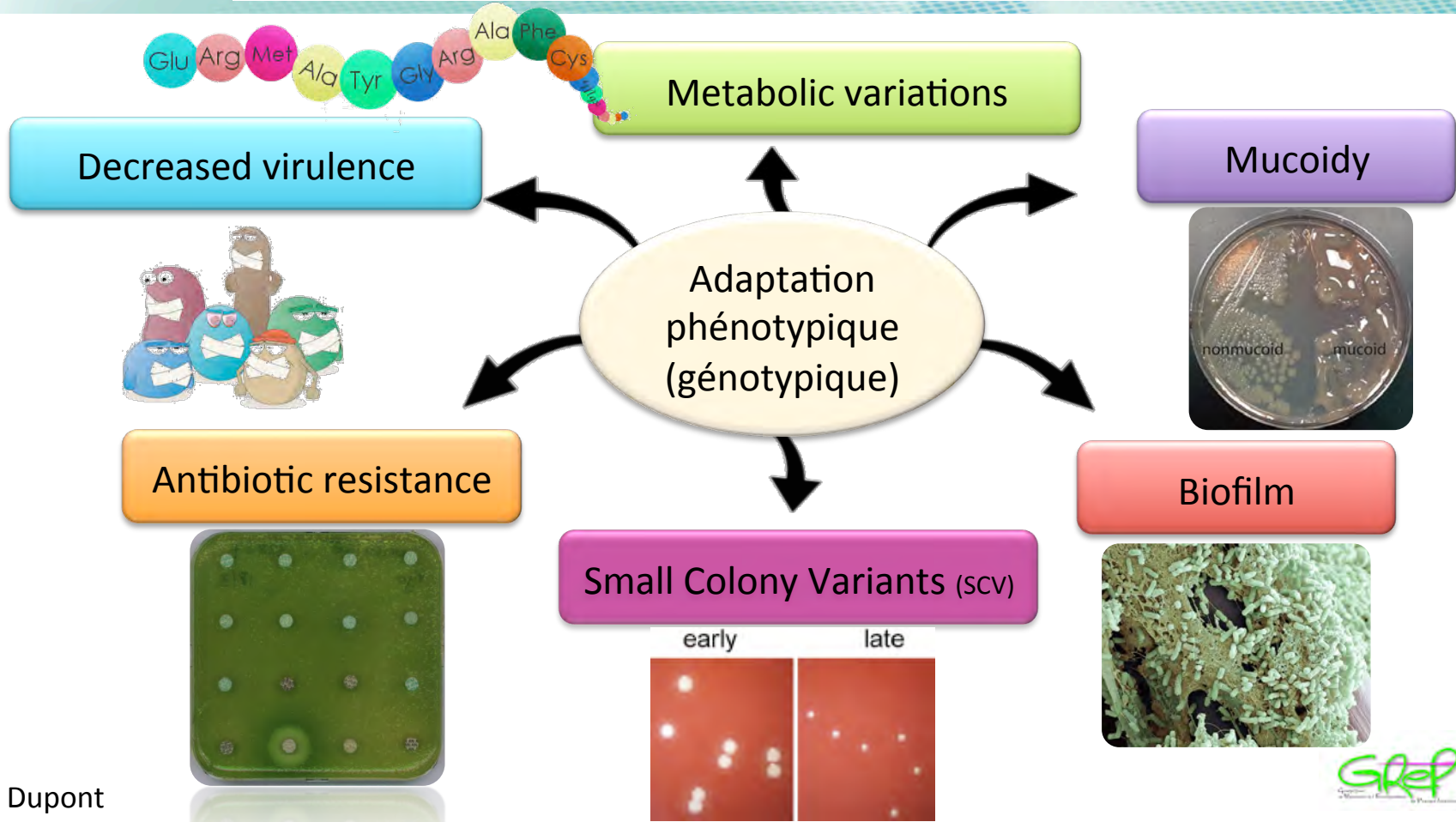


A tester (CA-SFM 2019 V2)

Ticarcilline-acide clavulanique
Ceftazidime
Méropénème
Minocycline
Lévofloxacine
Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Chloramphénicol

Traitement intensif, association d'ATB (2-3 dont méropénème)

Des capacités d'adaptation bactérienne multiples



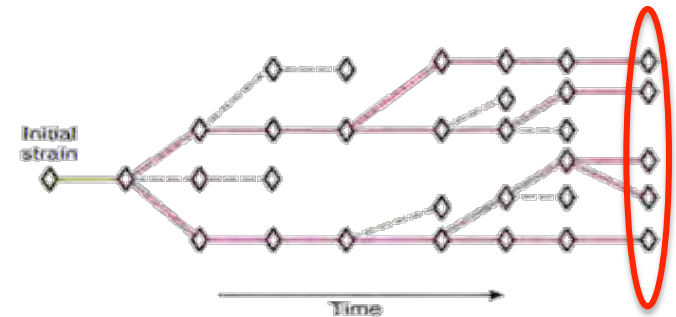
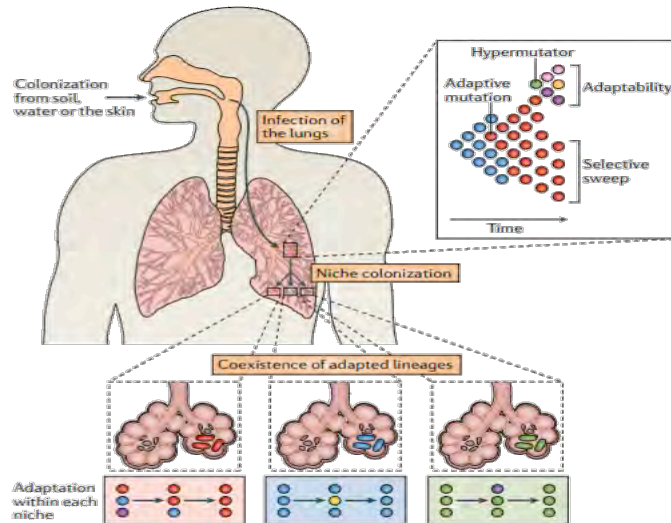
Des colonisations par des populations bactériennes adaptées diversifiées

Niche pulmonaire particulière

Diverses pressions de sélection
biotiques & abiotiques

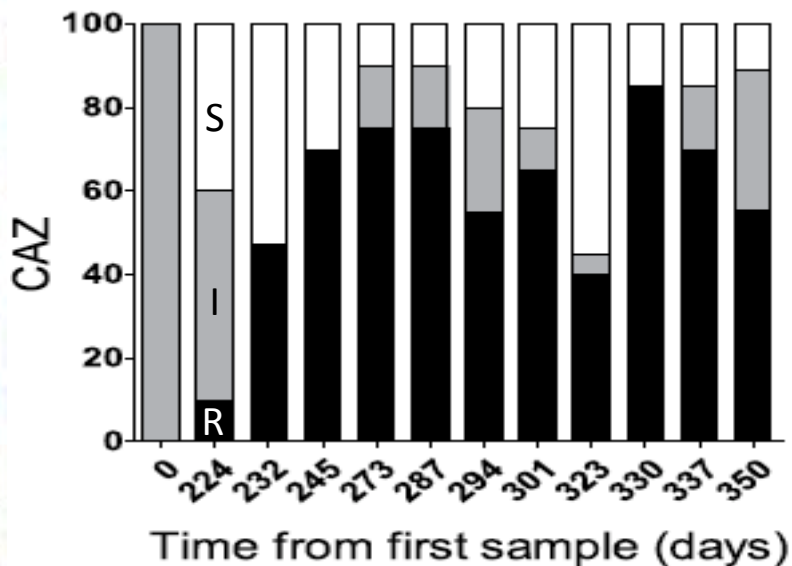
Adaptation
bactérienne

→ persistance d'une
population diversifiée



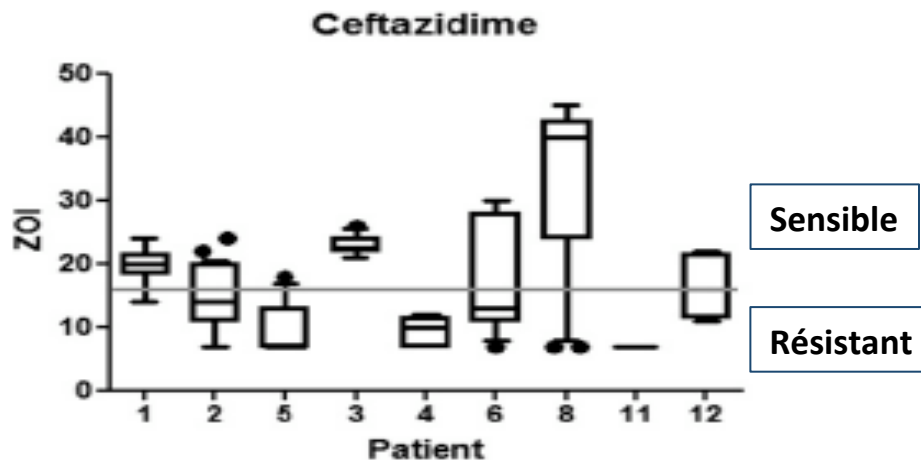
Quelles conséquences ? Exemple de l'antibiogramme (ceftazidime)

Pseudomonas aeruginosa



Clark ST *et al.* Sci Rep 2015. 5:10932

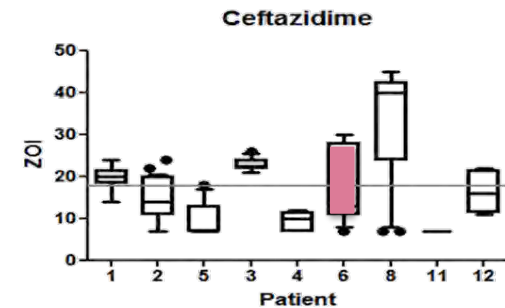
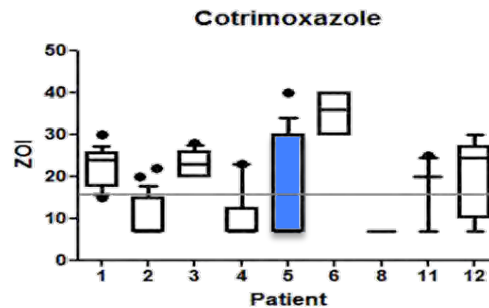
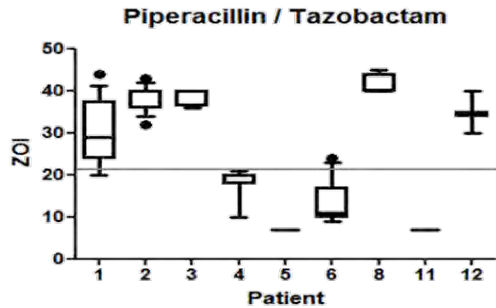
Achromobacter xylosoxidans



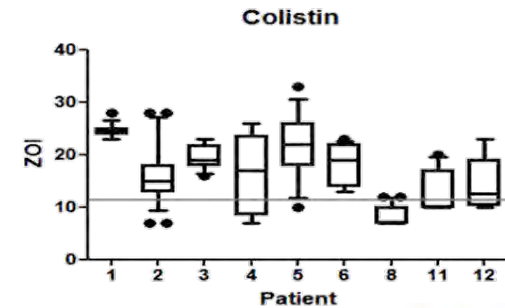
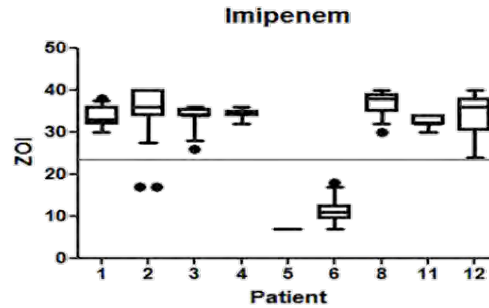
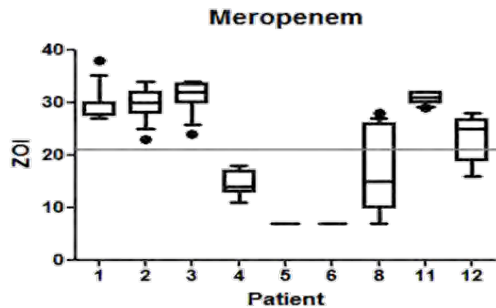
Dupont C *et al.* J Clin Microbiol. 2016. 55:206-215

De nombreux patients et de nombreux antibiotiques concernés

Au sein d'un même échantillon, au moins un variant résistant aux ATB de première ligne



S
R



S
R

Des caractéristiques communes *P. aeruginosa* & bactéries émergentes

- Capacité de colonisation chronique
 - Mucoïdie
 - Formation de biofilm
 - Multirésistance
 - Formes intracellulaires
 - ...
- +
- Diversité des populations



**Des colonisations atypiques et complexes
impliquant de nombreux variants**



« Assurance écologique »

Dynamique compensatoire / réponse aux fluctuations environnementales

Eradication impossible au stade de colonisation chronique

Discussion - Conclusions (1)

- ✓ Delta important des connaissances sur bactéries émergentes CF vs non-CF
- ✓ **Prise en charge différente des ECBC CF & non-CF**

**Nombreuses particularité à toutes les étapes de l'ECBC / patients
CF = une analyse spécifique et complexe**

Echantillon



Milieux de culture



Ensemencement



Incubation



Identification

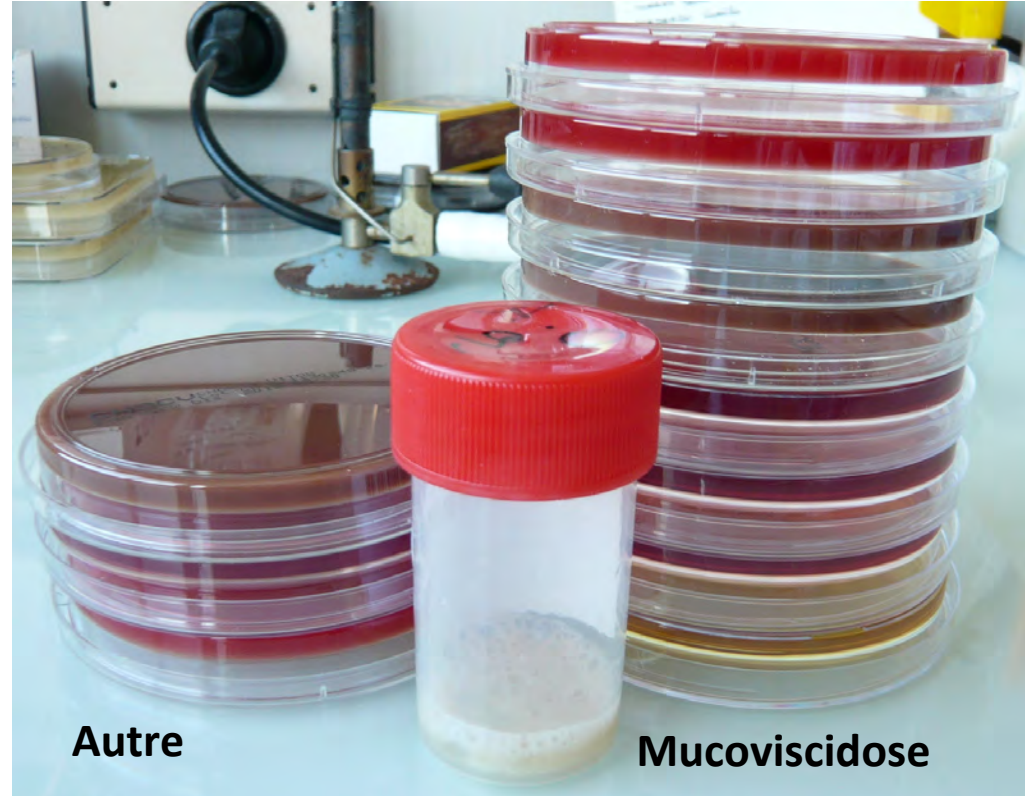


Antibiogramme



Analyses
spécialisées

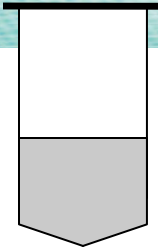
Les milieux de culture ensemencés *a minima*



Autre

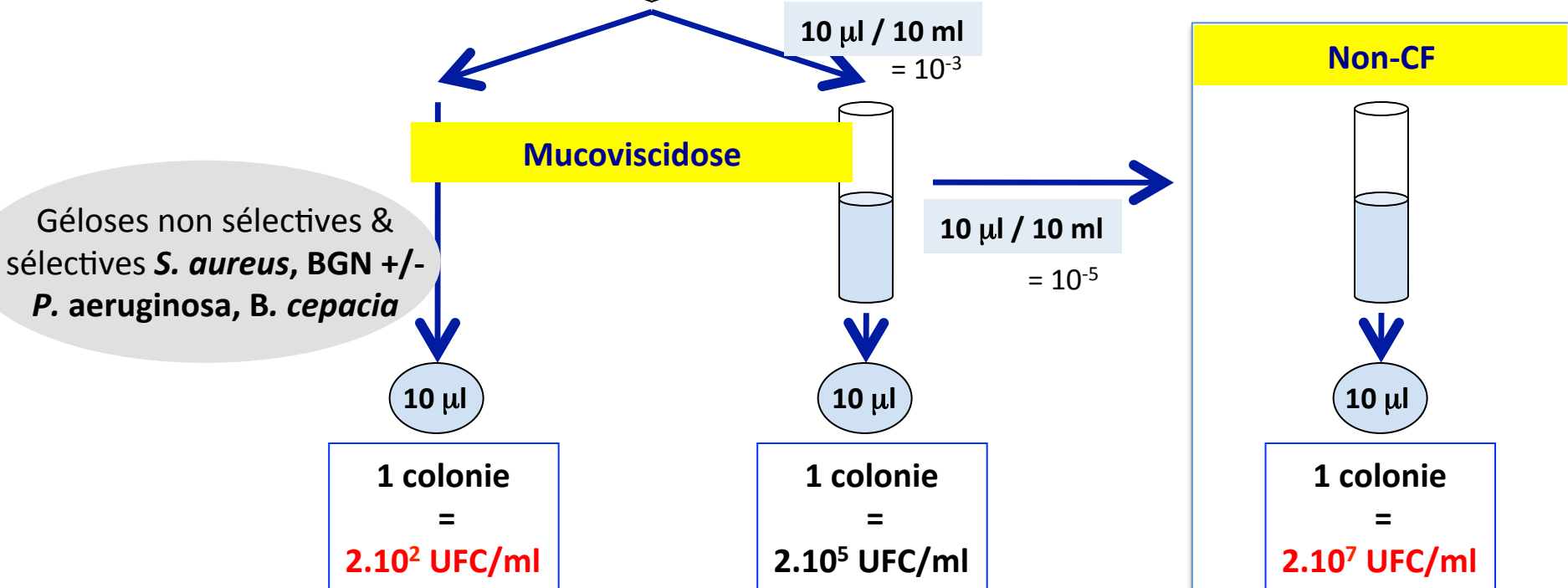
Mucoviscidose

Expectoration



- Mélange sécrétions et fluidifiant en quantités égales
- Homogénéisation (2 min vortex)
- 15 min T° ambiante

**Dilutions adaptées aux seuils
« significatifs » de dénombrement**



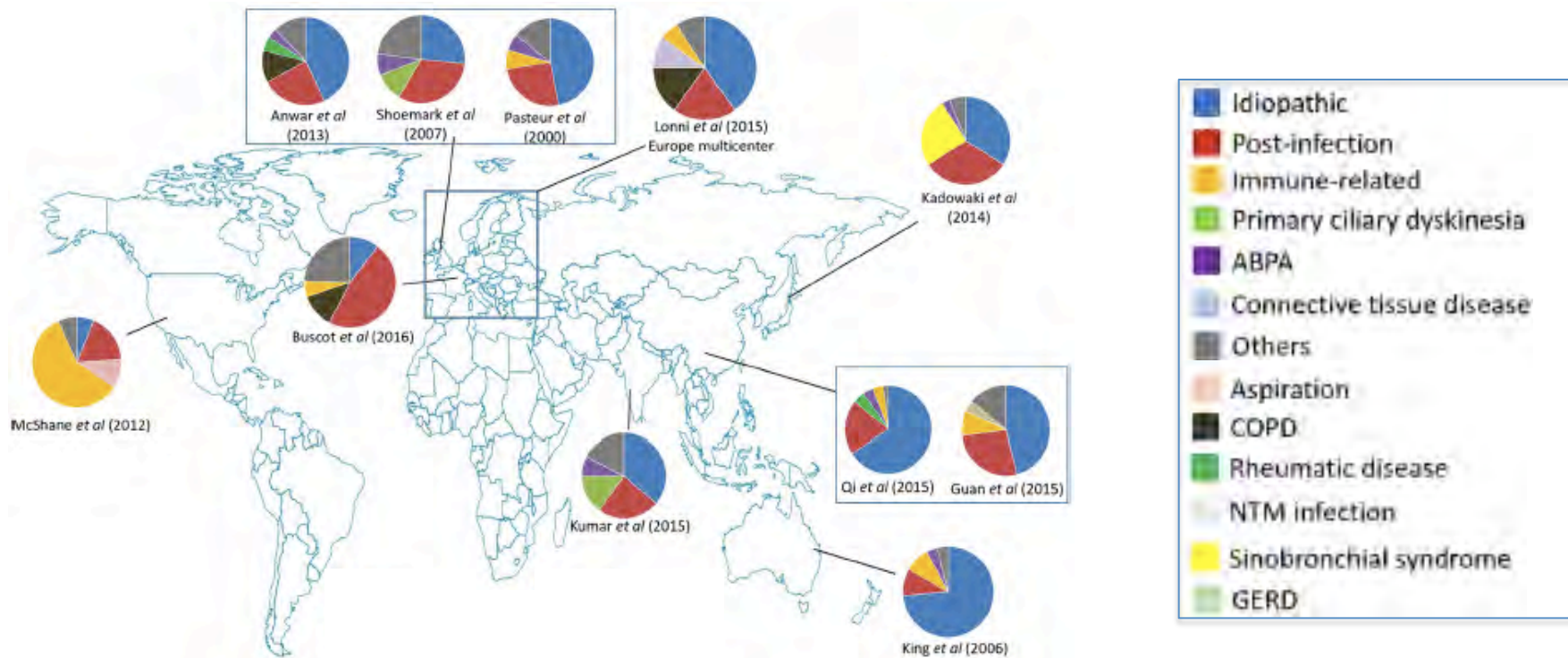
Signaler phénotypes mucoïde et variants à petites colonies

Géloses non sélectives & sélectives *S. aureus*, BGN +/- *P. aeruginosa*, *B. cepacia*

Discussion - Conclusions (2)

- ✓ Delta important des connaissances sur bactéries émergentes CF vs non-CF
- ✓ Prise en charge différente des ECBC → **informativité distincte CF / non-CF**
- ✓ Problématique de l'hétérogénéité des entités cliniques au sein de 'bronchectasies non-CF'

Des étiologies des bronchectasies non-CF (très) variées



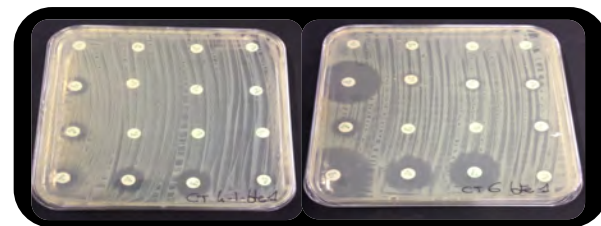
Chandrasekaran *et al.* BMC Pulmonary Medicine (2018) 18:83

Fig. 2 Predominant aetiologies across different geographic regions and ethnic populations. The individual pie charts indicate the top aetiologies (top 4 or 5) in each cohort. Abbreviations: ABPA – Allergic Broncho-Pulmonary Aspergilliosis, COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disorder, NTM – Non-Tuberculosis Mycobacteria, GERD – Gastro-Esophageal Reflux Disease

Discussion - Conclusions (3)

- ✓ Delta important des **connaissances sur bactéries émergentes** CF vs non-CF
- ✓ **Prise en charge** différente des **ECBC** → **informativité distincte CF / non-CF**
- ✓ Problématique de l'hétérogénéité des **entités cliniques** (bronchectasies non-CF)
→ **une microbiologie unique ?**
- ✓ **Rôle pathogène** bactéries 'émergentes' / atypiques hors CF (et parfois CF) ?

✓ **Traitement ?** Quand ? Comment ? Adapté à (aux) ATB(s) ?



✓ **Des pathologie polymicrobiennes ? / communautés pathologiques en interaction ?**

Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease

Christopher D Sibley,
Harvey Rabin &
Michael G Surette†

Future Microbiol. (2006) 1(1), 53–61

Adult Patients With Bronchiectasis A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry

Summary of lower respiratory culture findings, No. (%)	1,645	
No growth in any culture		136 (8)
Multiple pathogens isolated		1,050 (64)

Aksamit *et al.* *Chest* (2017) 151:982-92

Nouvelles cibles thérapeutiques ?

Gollwitzer & Marsland. *Pharmacol Ther.* 2014;141:32-9

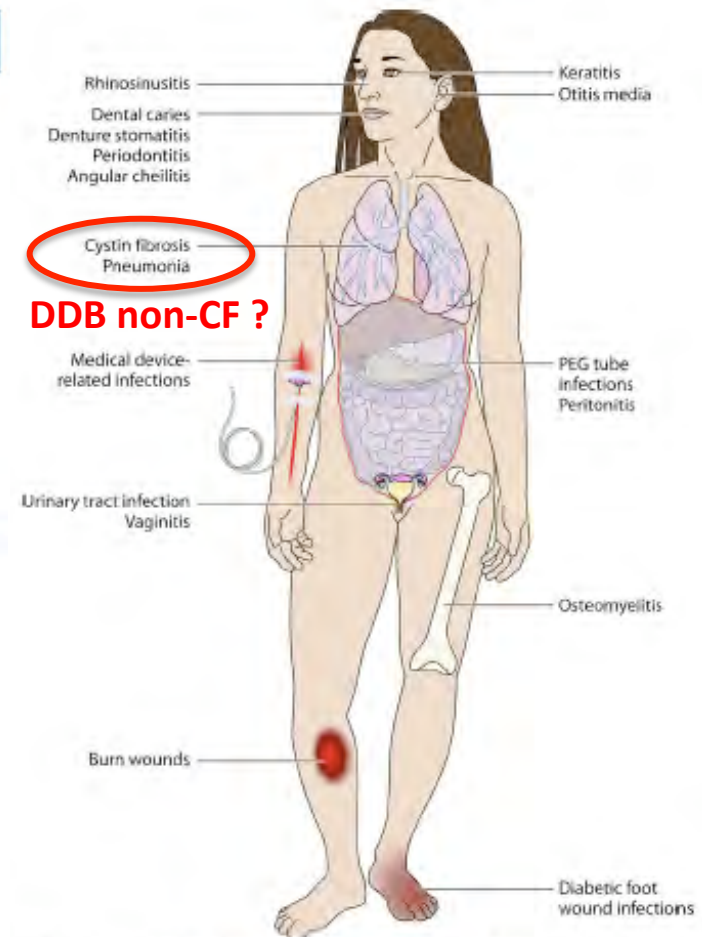
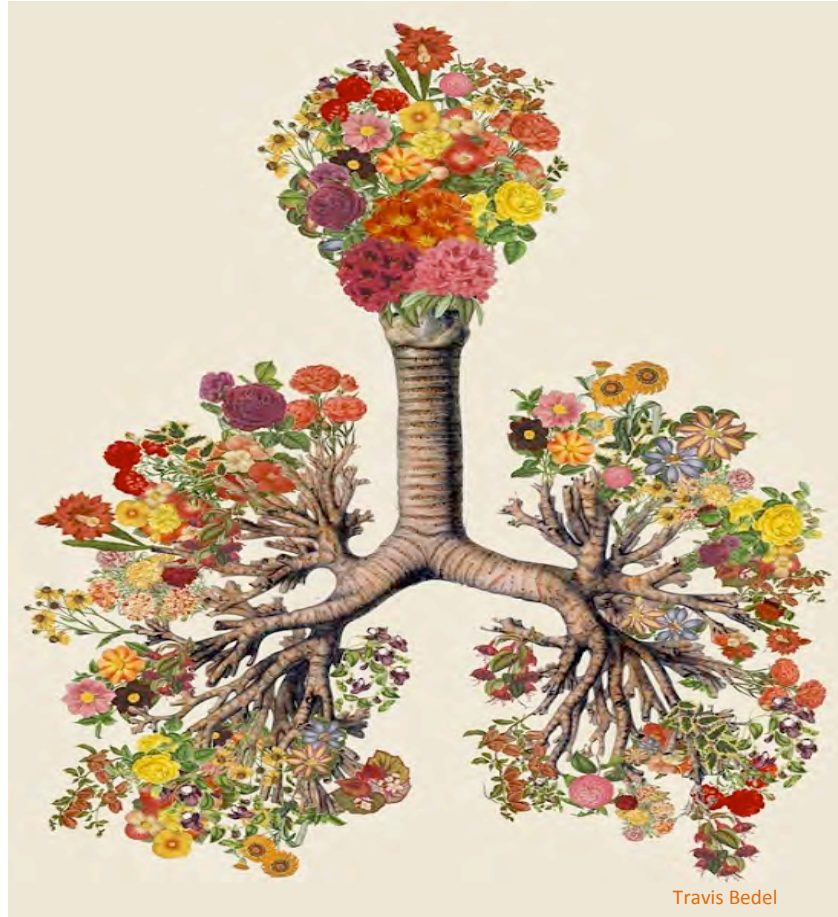


FIG 1 Schematic highlighting the sites and types of polymicrobial diseases commonly located throughout the human body.

Peters BM *et al.* *Clin Microbiol Rev* (2012) 25: 193-213

*Merci
de votre
attention*



Travis Bedel