



**HAL**  
open science

# Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Le point de vue du microbiologiste

Q. Menetrey, C. Dupont, R. Chiron, H. Marchandin

## ► To cite this version:

Q. Menetrey, C. Dupont, R. Chiron, H. Marchandin. Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Le point de vue du microbiologiste. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37 (7), pp.561-571. 10.1016/j.rmr.2020.06.006 . hal-03039555

**HAL Id: hal-03039555**

**<https://hal.science/hal-03039555>**

Submitted on 22 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Le point de vue du microbiologiste.**

## **Emerging bacteria in Cystic Fibrosis and non-Cystic Fibrosis bronchiectasis from a microbiologist's perspective.**

Q. MENETREY<sup>1</sup>, C. DUPONT<sup>2</sup>, R. CHIRON<sup>3</sup>, H. MARCHANDIN<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> HydroSciences Montpellier, CNRS, IRD, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>2</sup> HydroSciences Montpellier, Univ Montpellier, CNRS, IRD, Laboratoire d'Ecologie Microbienne Hospitalière, CHU de Montpellier, Montpellier, France

<sup>3</sup> HydroSciences Montpellier, Univ Montpellier, CNRS, IRD, Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, CHU de Montpellier, Montpellier, France

<sup>4</sup> HydroSciences Montpellier, CNRS, IRD, Univ Montpellier, Département de Microbiologie, CHU Nîmes, Nîmes, France

Titre court :

**Dilatation des bronches: bactéries émergentes**

\* Auteur correspondant :

Pr Hélène Marchandin,

UMR 5569 HydroSciences Montpellier, Equipe Pathogènes Hydriques Santé Environnements, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Montpellier, 15, avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5, France.

Tel : 04 11 75 94 30 Fax : 04 11 75 94 63 @ : [helene.marchandin@umontpellier.fr](mailto:helene.marchandin@umontpellier.fr)

Reçu le : 15.02.20

Accepté le : 25.03.20

### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## **Résumé**

### **- Introduction**

La microbiologie du tractus respiratoire au cours de la mucoviscidose et des dilatations des bronches hors mucoviscidose (DDBHM) est dominée par certains pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa*. Toutefois, d'autres bactéries comme *Achromobacter* complexe *xylooxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* et les mycobactéries non tuberculeuses sont actuellement considérées comme émergentes au cours de la mucoviscidose et sont également rapportées au cours des DDBHM.

### **- État des connaissances**

L'émergence de bactéries pathogènes opportunistes a été reconnue grâce au suivi national des données microbiologiques des patients atteints de mucoviscidose. Malgré l'existence de facteurs d'émergence bactérienne similaires, la création plus récente des registres de suivi des données microbiologiques au cours des DDBHM ne permet pas encore l'identification des bactéries émergentes au cours de ces pathologies.

### **- Perspectives**

Un suivi longitudinal des données microbiologiques est nécessaire au cours des DDBHM afin de reconnaître l'émergence de certaines bactéries. Une homogénéisation des pratiques d'analyse microbiologique des expectorations des patients permettrait également une comparaison rigoureuse des données obtenues pour les patients atteints de mucoviscidose et ceux atteints de DDBHM.

### **- Conclusion**

Diverses bactéries émergentes au cours de la mucoviscidose doivent faire l'objet d'un suivi dans les DDBHM compte tenu de leur rôle avéré dans la dégradation de la fonction pulmonaire.

**Mots-clés :** mucoviscidose, dilatation des bronches hors mucoviscidose, bactéries émergentes, pathogènes opportunistes, examen cytbactériologique des crachats.

# **Emerging bacteria in Cystic Fibrosis and non-Cystic Fibrosis bronchiectasis from a microbiologist's perspective**

## **Introduction**

Common major pathogens like *Pseudomonas aeruginosa* are identified in the airways of patients with Cystic Fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis. However, other opportunistic bacterial pathogens like *Achromobacter xylosoxidans* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* and non tuberculous mycobacteria are currently emerging in CF and are also reported in non-CF bronchiectasis.

## **Background**

The emergence of opportunistic bacterial pathogens has been recognized in CF through annual national reports of sputum microbiology data. Despite common factors driving the emergence of bacteria identified in CF and non-CF bronchiectasis patients, bronchiectasis registries have been created more recently and no longitudinal analysis of recorded microbiological data is currently available in the literature, thereby preventing the recognition of emerging bacteria in patients with non-CF bronchiectasis.

## **Outlook**

A longitudinal follow-up of microbiological data is still needed in non-CF bronchiectasis to identify emerging opportunistic bacterial pathogens. Homogeneity in practice of sputum microbiological examination is also required to allow comparative analysis of data in CF and non-CF bronchiectasis.

## **Conclusion**

Bacterial pathogens recognized as emerging in CF have to be more carefully monitored in non-CF bronchiectasis in view of their association with deterioration of the lung disease.

Key words : Cystic fibrosis, non-cystic fibrosis bronchiectasis, emerging bacteria, opportunistic pathogens, cyto-bacteriological sputum examination.

## 1. La microbiologie du tractus respiratoire au cours de la mucoviscidose et des bronchectasies ou dilatations des bronches hors mucoviscidose

### 1.1. La microbiologie du tractus respiratoire au cours de la mucoviscidose

La colonisation bactérienne est un processus dynamique au cours de la mucoviscidose, *Staphylococcus aureus* est le pathogène opportuniste le plus fréquent dans l'enfance devant *Haemophilus influenzae* tandis que *Pseudomonas aeruginosa* colonise un nombre de patients de plus en plus important au cours de l'avancée en âge [1]. A côté de ces pathogènes majeurs, *Stenotrophomonas maltophilia*, les espèces du complexe *Achromobacter xylosoxidans*, *Streptococcus pneumoniae*, les mycobactéries atypiques et les espèces du complexe *Burkholderia cepacia*, également recensés par le registre national de la mucoviscidose, colonisent un pourcentage variable mais moins important de patients [1-3]. La plupart de ces bactéries peut établir différents types de colonisation de l'arbre respiratoire des patients allant de colonisations sporadiques, intermittentes à chroniques [4]. Ces épisodes de colonisation/infection bactérienne puis la persistance bactérienne favorisent un cercle vicieux associant infection - inflammation et dégradation de la fonction pulmonaire. Au cours de la persistance, les bactéries mettent en jeu différents processus d'adaptation à la niche pulmonaire afin de s'y maintenir malgré les pressions exercées (environnement acide, compétition bactérienne entre microorganismes présents, cures régulières d'antibiotiques, ...). L'exemple de *P. aeruginosa* est emblématique, cette bactérie évoluant le plus souvent d'un phénotype sensible aux antibiotiques, non mucoïde et pigmenté lors de la primocolonisation à un phénotype résistant voire multirésistant aux antibiotiques, mucoïde et non pigmenté au cours de la colonisation chronique (*Fig. 1*). A ce stade, l'éradication est le plus souvent impossible avec les stratégies antibactériennes disponibles et un déclin rapide de la fonction respiratoire est souvent associé.

## ***1.2. La microbiologie du tractus respiratoire au cours des bronchectasies hors mucoviscidose***

Contrairement à ce qui est observé au cours de la mucoviscidose, c'est *H. influenzae*, et non *S. aureus*, qui est le pathogène le plus souvent identifié dans la population pédiatrique présentant des dilatations des bronches hors mucoviscidose (DDBHM). Chez l'adulte, *H. influenzae* reste un pathogène important mais, selon les études, *P. aeruginosa*, les mycobactéries atypiques et les bactéries anaérobies strictes du genre *Prevotella* sont les plus fréquemment identifiées devant *S. pneumoniae*, *S. aureus* et *Moraxella catarrhalis*, toutes étiologies de bronchectasies confondues [5,6]. D'autres bactéries ont également été décrites comme *Ralstonia* et *A. xylosoxidans* [7]. Des études spécifiquement conduites par étiologie de bronchectasie sont rares et concernent essentiellement la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) ; celles-ci montrent une microbiologie superposable aux données générales avec une diminution d'*H. influenzae* et une augmentation de *P. aeruginosa* avec l'avancée en âge des patients [8]. Un pathogène peu fréquent mais important dans la mucoviscidose de par son implication clinique, *Burkholderia* complexe *cepacia* n'a par contre jamais été reporté dans la DCP et ne l'a été que très rarement dans d'autres formes de bronchectasies [9,10]. Ces bactéries, tout comme dans la mucoviscidose, peuvent coloniser chroniquement les patients ayant une bronchopathie chronique et un cercle vicieux est également décrit associant inflammation locale, processus infectieux et développement des dilatations des bronches appelé cercle vicieux de Cole [11].

**Points forts à retenir**

- Chez l'enfant, *Staphylococcus aureus* est le pathogène majeur au cours de la mucoviscidose tandis qu'*Haemophilus influenzae* est la bactérie principalement isolée dans les bronchectasies hors mucoviscidose.
- Chez l'adulte, *Pseudomonas aeruginosa* est le pathogène majeur dans les deux grands types de pathologies.
- De nombreuses autres espèces bactériennes peuvent être isolées incluant des bactéries pathogènes opportunistes pouvant faire partie du microbiote commensal et des bactéries d'origine environnementale.
- Ces bactéries ont la capacité de coloniser chroniquement le tractus respiratoire des patients malgré les efforts mis en œuvre pour les éradiquer.

## **2. Bactéries émergentes au cours de la mucoviscidose et des bronchectasies hors mucoviscidose**

### ***2.1. Bactéries émergentes au cours de la mucoviscidose***

L'émergence de certaines bactéries pathogènes opportunistes (*S. aureus* méticillinorésistant, mycobactéries non tuberculeuses et bactéries du complexe *B. cepacia*) a précédemment été reconnue au cours de la mucoviscidose. Un suivi annuel de la microbiologie est réalisé et publié dans le registre de la mucoviscidose français [1] mais aussi dans le registre européen [12]. Toutefois, les données publiées dans le registre européen sont limitées aux colonisations chroniques par *P. aeruginosa*, *Burkholderia* du complexe *cepacia* et *S. aureus*, ainsi qu'aux mycobactéries atypiques et à *S. maltophilia* tandis que le registre français rapporte également les pourcentages de patients colonisés par *A. xylosoxidans*, *H. influenzae* et le pneumocoque. Dans le registre national de 2017, les données de l'année ont été comparées à celles de 2007 montrant que les patients français étaient, en 2017, plus fréquemment colonisés par *A. xylosoxidans*, des mycobactéries atypiques, *S. aureus* méticillinosensible et *S. maltophilia* mais aussi par les champignons filamenteux du genre *Aspergillus* [1]. Une analyse réalisée à

partir des données annuelles disponibles (1999, 2001, 2006 à 2017) montre que les augmentations des pourcentages de patients colonisés observées ont été régulières au cours du temps, passant de 3,1% en 1999 à 6,6% en 2017 pour *A. xylosoxidans*, de 4,7% à 10,6% pour *S. maltophilia*, de 0,5% à 2,6% pour les mycobactéries atypiques et de 13,8 à 28,7% pour *Aspergillus* (Fig. 2). Parallèlement, les pourcentages de patients colonisés par *P. aeruginosa* ou par *H. influenzae* ont respectivement diminué de 12% et 20% durant la même période. A côté des bactéries faisant l'objet d'un suivi par les registres, diverses publications rapportent des bactéries qualifiées d'atypiques et potentiellement émergentes comme celles appartenant aux genres *Pandora*, *Inquilinus*, *Ochrobactrum*, *Agrobacterium/Rhizobium*, *Ralstonia*, *Nocardia*, ... [13-20].

## **2.2. Bactéries émergentes au cours des bronchectasies hors mucoviscidose**

La bibliographie sur le sujet est relativement pauvre s'appuyant principalement sur quelques cas cliniques impliquant *Achromobacter* (bronchectasies idiopathiques), *S. maltophilia*, *Burkholderia* (1 patient avec bronchectasies associées à un déficit immunitaire en IgG2) [21-23] ou extrapolant des données obtenues pour les patients atteints de mucoviscidose [24]. *A. xylosoxidans* a toutefois été isolé chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive avec un pourcentage croissant de patients colonisés avec l'âge (1% des patients de moins de 12 ans, 2% des patients âgés de 13 à 25 ans et 6% des patients de plus de 25 ans) [8]. Les bactéries du genre *Nocardia* ont également été décrites comme émergentes au cours des DDBHM dans certains centres [25]. Divers registres comme le registre européen EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) et le registre américain (US Bronchiectasis Research Registry) recueillent actuellement des données sur des cohortes de patients atteints de DDBHM. Parmi ces données, des données de microbiologie sont recueillies incluant des données surtout détaillées pour *P. aeruginosa* (phénotype mucoïde/non mucoïde, sensibilité/résistance aux antibiotiques et prise en charge notamment) [26]. L'exploitation des données de ces registres reste toutefois moins avancée

que celle des données associées à la mucoviscidose et des pathogènes opportunistes très connus dans la mucoviscidose comme *S. aureus* font seulement l'objet d'études récemment publiées à partir des données des registres de patients atteints de DDBHM [27]. Une première description des patients suivis dans le registre américain publiée en 2017 montre toutefois que des pathogènes opportunistes relativement divers sont identifiés. Parmi ceux-ci, *S. maltophilia* est décrit chez 5% des 1406 patients analysés ; *Achromobacter/Alcaligenes* chez 2% des patients et *Nocardia* chez 1% des patients [10]. Hors mucoviscidose, les bronchectasies sont d'ailleurs la seconde comorbidité la plus fréquemment associée aux infections pulmonaires par les bactéries du genre *Achromobacter* (15% des cas) [28].

#### **Points forts à retenir**

- L'émergence de certaines bactéries pathogènes (*S. aureus* méticillino-résistant, mycobactéries non tuberculeuses et bactéries du complexe *B. cepacia*) a été reconnue au cours de la mucoviscidose.
- Les données du registre français de la mucoviscidose montrent également une augmentation régulière du pourcentage des patients colonisés par *S. maltophilia* et par les bactéries du complexe *A. xyloxydans*.
- Dans les dilatations des bronches hors mucoviscidose, ces bactéries colonisent également certains patients mais la création des registres plus récente ne permet pas encore un recul suffisant pour reconnaître leur émergence éventuelle.

### **3. Les déterminants de l'émergence : vrai ou fausse émergence ?**

Plusieurs éléments ont été identifiés comme pouvant être à l'origine de l'émergence de certaines bactéries voire d'une reconnaissance optimisée de ces bactéries ; ces éléments sont liés à la prise en charge des patients et/ou à des caractéristiques bactériennes [24,25]. Une surveillance accrue des bactéries présentes dans les échantillons du tractus respiratoire des patients via des analyses microbiologiques régulières, y compris en dehors des épisodes

d'exacerbations pulmonaires, couplée à l'application de nouvelles méthodes d'isolement (milieux sélectifs) et d'identification bactérienne par les laboratoires (développement de la spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight), identification moléculaire par amplification et séquençage des gènes codant l'ARN ribosomique 16S) ont permis une meilleure reconnaissance des bactéries émergentes pour lesquelles de nombreux cas d'identification erronée ont été décrits avant l'avènement de ces nouvelles méthodes d'identification bactérienne [30,31]. Enfin, les progrès des outils de biologie moléculaire sont également à la base de nombreux remaniements taxonomiques. Pour mémoire, l'espèce *Burkholderia cepacia* était initialement classée dans le genre *Pseudomonas* en tant que *Pseudomonas cepacia* et ce jusqu'en 1992 [32], *S. maltophilia* a successivement appartenu aux genres *Pseudomonas* et *Xanthomonas* jusqu'en 1993 [33] tandis qu'*Achromobacter xylosoxidans* et *Alcaligenes xylosoxidans* sont considérées comme deux nomenclatures synonymes, désignant la même espèce bactérienne. Parallèlement, l'élargissement des thérapeutiques agressives visant à éradiquer la colonisation par les pathogènes les plus connus, notamment *P. aeruginosa* et les *S. aureus* méticillinorésistants, ainsi que les cures d'antibiothérapie dites d'entretien administrées au long cours à certains patients, couplés à l'augmentation de l'espérance de vie des patients et à l'allongement du temps sous antibiotique(s) ont pu contribuer à l'émergence de certains bacilles à Gram négatif non fermentants naturellement résistants aux antibiotiques utilisés. Il est de ce fait relativement délicat de distinguer au sein de l'émergence de pathogènes au cours de ces pathologies respiratoires chroniques, la part attribuable aux progrès réalisés dans le suivi et la prise en charge des patients mais aussi dans les analyses de microbiologie effectuées. Enfin, l'émergence de certaines bactéries est à corréler à leur propre capacité à se maintenir dans le tractus respiratoire grâce au développement de diverses stratégies d'adaptation leur permettant de contourner les défenses de l'hôte et de survivre aux conditions hostiles de l'environnement pulmonaire et aux différentes thérapeutiques d'éradication (voir paragraphe 5).

### Points forts à retenir

L'émergence de certaines bactéries a été corrélée à de nombreux facteurs liés à la prise en charge des patients et aux caractéristiques intrinsèques de ces bactéries, notamment :

- une meilleure reconnaissance de ces bactéries (amélioration du suivi des patients et augmentation de l'espérance de vie, progrès des méthodes d'identification bactérienne dans les laboratoires de microbiologie),
- des caractéristiques particulières de ces bactéries : résistance naturelle importante et acquisition de résistances, mise en œuvre de diverses stratégies d'adaptation leur permettant de se maintenir au long cours dans l'arbre respiratoire des patients.

#### 4. Bactéries émergentes et (multi)résistance aux antibiotiques

Les bactéries considérées comme émergentes sont d'origine environnementale et, pour la plupart, sont des bacilles à Gram négatif non fermentants dont le niveau de résistance naturelle aux antibiotiques est élevé ; l'acquisition de mécanismes de résistance supplémentaires est également possible conduisant à des bactéries multirésistantes. Cette résistance voire multirésistance aux antibiotiques est considérée comme l'un des facteurs à l'origine de leur émergence (*tableau 1*). Ainsi, *S. maltophilia* est une espèce bactérienne remarquablement équipée pour la résistance aux antibiotiques. Elle présente une multirésistance naturelle - résistance à de nombreuses  $\beta$ -lactamines incluant l'imipénème par production de 2  $\beta$ -lactamases chromosomiques dont une carbapénémase (métallo- $\beta$ -lactamase) et résistance aux aminosides - et une sensibilité inconstante aux polymyxines [34-36]. *S. maltophilia* possède de plus un large panel de gènes codant la résistance aux antibiotiques (présence d'éléments génétiques mobiles et de pompes à efflux) révélé par le séquençage total de son génome [37,38]. L'espèce peut de plus acquérir des mécanismes de multirésistance additionnels comme des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) [39]. Les bactéries du complexe *A. xylosoxidans* présentent également une multirésistance naturelle aux antibiotiques - résistance aux céphalosporines sauf à la ceftazidime par production d'une  $\beta$ -

lactamase chromosomique inductible, résistance aux aminosides - et une sensibilité inconstante aux polymyxines avec une sensibilité naturelle aux pénicillines en l'absence d'acquisition de mécanisme de résistance supplémentaire. Ce phénotype est similaire à celui d'un autre pathogène respiratoire isolé au cours de la mucoviscidose et des DDBHM, *Bordetella bronchiseptica* [34-36]. Des isolats d'*A. xylooxidans* multirésistants (résistance acquise à la ceftazidime et à l'imipénème), certains isolés chez des patients atteints de mucoviscidose, ont été décrits après acquisition de BLSE transférables (VEB-1, CTX-M) ou de métallo- $\beta$ -lactamases (IMP-1, IMP-2, IMP-10, VIM-1, VIM-2 ou TMB-1) [40-45]. Des profils de multirésistance aux antibiotiques sont également observés pour de nombreuses autres espèces qualifiées d'atypiques et potentiellement émergentes au cours de ces contextes cliniques (*tableau 1*).

### **Points forts à retenir**

Les bactéries considérées comme émergentes au cours de la mucoviscidose et décrites également en population DDBHM présentent toutes des niveaux de résistance naturelle aux antibiotiques importants auxquels vient s'ajouter l'acquisition fréquente de mécanismes de résistance supplémentaires.

Leurs profils de multirésistance aux antibiotiques permettent leur sélection lors des traitements antibiotiques ciblant les pathogènes majeurs isolés au cours de ces pathologies.

## **5. Bactéries émergentes et capacité d'adaptation à la niche pulmonaire : des populations bactériennes hétérogènes**

Au cours de la persistance dans l'arbre respiratoire des patients, les bactéries vont progressivement modifier leurs caractéristiques, ces modifications sont dictées par l'adaptation à la niche pulmonaire lors de l'étape de primocolonisation puis lors de la persistance malgré de nombreuses pressions de sélection inhérentes à l'environnement pulmonaire et aux traitements antibiotiques [46]. Ces modifications qualifiées d'adaptatives comprennent des modifications génétiques (accumulation de mutations) et génomiques (délétions, insertions et réarrangements génomiques) qui sous-tendent nombre de modifications métaboliques et phénotypiques (*Fig. 3*) : apparition de phénotype mucoïde, de variants à petites colonies (formes de persistance intracellulaire et résistantes aux antibiotiques), développement d'une tolérance ou d'une multirésistance aux antibiotiques, diminution de la virulence, capacité à former et à survivre dans du biofilm, notamment [46]. De nombreux progrès ont été faits dans nos connaissances de ces phénomènes d'adaptation bactérienne au cours des dernières années. La plupart des études a porté sur *P. aeruginosa* et *S. aureus* [46-49]. Toutefois, des travaux plus récents ont montré que les pathogènes qualifiés d'émergents comme *S. maltophilia* [50-53] et les bactéries du complexe *A. xylosoxidans* [54,55] mais aussi des pathogènes plus atypiques comme *Burkholderia* et *Pandoraea* par

exemple, étaient également capables de mettre en œuvre des processus similaires d'adaptation à la niche pulmonaire et à ses contraintes [16,55].

Parallèlement, les travaux de recherche ont montré qu'au cours de la persistance, se produisait une diversification de la population bactérienne présente. Ainsi, les représentants d'une même espèce bactérienne n'auront pas tous les mêmes caractéristiques, certains représentants montreront une capacité à former du biofilm supérieure à d'autres, seront plus résistants à certains antibiotiques que d'autres, des phénotypes mucoïde et non mucoïde d'une même souche pourront co-exister dans l'arbre respiratoire, etc. Au total, la colonisation bactérienne persistante implique des populations bactériennes hétérogènes ou diversifiées comprenant de nombreux variants présentant des caractéristiques distinctes. Ces variants adaptatifs sont également générés en réponse aux diverses pressions de sélection, biotiques et abiotiques, auxquelles sont soumises les populations bactériennes, et reflètent aussi l'hétérogénéité de la niche pulmonaire rendant compte d'une exposition variable des populations bactériennes à certaines forces de sélection selon le site considéré [47-50,57]. Un exemple important dans la prise en charge des patients est le niveau de résistance aux antibiotiques variable présenté par les variants d'une même population bactérienne. Si l'émergence de la résistance au cours du temps est connue depuis longtemps, le niveau de résistance aux antibiotiques à un temps donné a longtemps été considéré comme homogène. Les premières données acquises pour *P. aeruginosa* montrent qu'au cours de la colonisation chronique, certains variants peuvent être déclarés sensibles à la ceftazidime alors que d'autres variants culturels issus d'une même expectoration d'un même patient vont être résistants à cet antibiotique [48]. Plus récemment, un comportement similaire a été démontré pour *A. xylosoxidans* colonisant chroniquement des patients atteints de mucoviscidose ; pour tous les antibiotiques de première ligne contre *A. xylosoxidans*, des souches sensibles et des souches résistantes co-existaient au sein des expectorations testées [58]. Au total, de nombreuses espèces bactériennes (*S. maltophilia*, *Burkholderia* complexe *cepacia*, *Pandoraea* sp., ...) et de nombreux antibiotiques sont concernés par cette hétérogénéité de résistance au sein d'un même échantillon. Cette

hétérogénéité de population complique le choix d'une thérapeutique antibiotique optimale simplement basée sur les résultats des antibiogrammes réalisés *in vitro* au laboratoire ; elle peut également rendre compte, au moins en partie, de l'absence de corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et l'efficacité ou l'inefficacité clinique d'une antibiothérapie observée chez les patients et *in fine* de l'éradication impossible de certaines bactéries au stade de colonisation chronique [59].

Très étudiés au cours de la mucoviscidose, ces phénomènes d'adaptation et de diversification bactérienne ont également été démontrés pour *P. aeruginosa* en cas de bronchectasies non associées à la mucoviscidose [60].

#### **Points forts à retenir**

- Au cours des infections respiratoires chroniques, des colonisations atypiques et complexes sont observées impliquant de nombreux variants aux caractéristiques distinctes au sein d'une même espèce.
- L'existence de ces variants va conférer à la population bactérienne dans son ensemble une capacité de réponse accrue aux différentes fluctuations environnementales.
- La survie de certains variants dans des conditions environnantes données - alors que d'autres variants seront détruits - assure une dynamique compensatoire permettant à la population de se reconstituer et de persister dans l'arbre respiratoire.

#### **6. L'examen cyto bactériologique des crachats et la reconnaissance de l'émergence bactérienne**

L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est l'examen biologique clé pour suivre la colonisation bactérienne de l'arbre respiratoire des patients atteints de mucoviscidose ou atteints de DDBHM ; il peut également permettre de contrôler l'efficacité de l'antibiothérapie [11]. Recommandé tous les 3 mois, l'ECBC réalisée chez les patients atteints de mucoviscidose présente de très nombreuses particularités par rapport à l'ECBC prescrit chez

les patients atteints d'autres pathologies [4,20]. Ces particularités concernent toutes les étapes de l'analyse (conditions d'acceptation de l'analyse, mise en culture, réalisation des antibiogrammes) et en font une analyse complexe nécessitant une technicité particulière tant au niveau de sa réalisation que de son interprétation. La première différence porte sur les conditions d'acceptation des échantillons au laboratoire. La qualité d'un échantillon pour l'analyse microbiologique est évaluée par l'estimation de la quantité de polynucléaires neutrophiles (> 25 par champ microscopique) et de cellules épithéliales (< 10 par champ microscopique) présentes. Un échantillon provenant d'un patient atteint de mucoviscidose sera analysé quelle que soit la qualité de l'échantillon tandis qu'un échantillon ne répondant pas aux critères de qualité définis ci-dessus ne sera pas analysé s'il provient d'un patient atteint de DDBHM. Les milieux de culture utilisés en cas de mucoviscidose sont beaucoup plus variés qu'en cas de DDBHM incluant des milieux sélectifs permettant la recherche spécifique de *P. aeruginosa*, *S. aureus* et des espèces du complexe *B. cepacia* notamment. Ces milieux vont être ensemencés avec des dilutions des crachats également différentes selon la pathologie du patient. En cas de DDBHM, les expectorations sont diluées de manière importante puis ensemencées sur les milieux de culture ; cette pratique va permettre de limiter la croissance des bactéries commensales du microbiote oro-pharyngé tout en permettant l'identification des bactéries pathogènes présentes en quantité supérieure au seuil considéré comme significatif qui est de  $10^7$  Unités Formant Colonies (UFC)/ml. Lors de la mucoviscidose, les conditions d'analyse recommandées vont permettre d'identifier les bactéries présentes à des concentrations bien inférieures, dès  $2 \cdot 10^2$  UFC/ml pour les bacilles à Gram négatif dont *P. aeruginosa*, *B. cepacia* mais aussi pour les bacilles à Gram négatif non fermentants émergents comme *S. maltophilia* et *Achromobacter* complexe *xylosoxidans*, et pour *S. aureus* (Fig. 4) [20]. La durée d'incubation des milieux de culture est également différente : 5 jours en cas de mucoviscidose pour permettre la mise en évidence des bactéries à croissance ralentie et 48-72h hors mucoviscidose. Une vigilance particulière est alors à apporter aux cultures bactériennes obtenues pour signaler les morphotypes mucoïdes, les

variants à petites colonies et pour réaliser des antibiogrammes sur les différents morphotypes présents, éléments bien connus des microbiologistes spécialisés dans la prise en charge des échantillons des patients atteints de mucoviscidose. A noter qu'au cours de l'ECBC, les bactéries anaérobies dont le rôle est discuté dans la mucoviscidose et la présence démontrée également lors des DDBHM, ne sont pas recherchées en routine quel que soit le patient [61-62]. A ce jour, l'intérêt d'une prise en charge des ECBC des patients atteints de DDBHM sur le modèle de ce qui est pratiqué pour les patients atteints de mucoviscidose reste à évaluer mais il est probable qu'une analyse type « mucoviscidose » pourrait, dans certains cas, s'avérer utile afin de caractériser plus précisément la colonisation bactérienne du tractus respiratoire des patients atteints de DDBHM.

### **Points forts à retenir**

- L'analyse cyto bactériologique des crachats permettant d'identifier les bactéries présentes dans le tractus respiratoire des patients présente de nombreuses différences selon que le patient est atteint de mucoviscidose (analyse spécifique et complexe) ou non, notamment le nombre de milieux de culture à ensemercer, la durée de l'analyse, les seuils de détection des bactéries, la mise en œuvre éventuelle de techniques de pointe pour l'identification des bactéries présentes et les conditions de réalisation des antibiogrammes ne sont pas identiques.
- Actuellement, les données obtenues pour les patients atteints de mucoviscidose et ceux atteints de DDNM ne peuvent être rigoureusement comparées du fait de ces spécificités d'analyse pouvant rendre compte de pourcentages variables de patients colonisés par les espèces bactériennes considérées comme émergentes selon le contexte clinique.

### **Conclusion**

A l'heure actuelle, malgré de nombreux points communs entre mucoviscidose et dilatations des bronches hors mucoviscidose, un différentiel important subsiste entre les connaissances sur les bactéries émergentes au cours de la mucoviscidose et celles hors mucoviscidose. De même, les connaissances dans les DDBHM devront être affinées car de très nombreuses étiologies, de distribution géographique hétérogène, sont reconnues [5] avec potentiellement des spécificités microbiologiques aujourd'hui inconnues. Enfin, il restera à préciser le rôle pathogène de ces bactéries atypiques et potentiellement émergentes hors mucoviscidose et pour certaines, les moins fréquemment isolées, également au cours de la mucoviscidose [63]. La prise en charge de ces espèces bactériennes reste également un challenge quant à la prise de décision d'un traitement spécifique et aux modalités de celui-ci en lien avec la multirésistance fréquente de ces espèces et la diversité des populations présentes. Le rôle de ces espèces au sein des communautés bactériennes polymicrobiennes, ainsi que leurs interactions synergiques ou antagonistes avec les autres pathogènes présents reste également à

préciser [64-66]. Aksamit et collègues reportent l'isolement de plusieurs pathogènes chez 64% des patients DDBHM dans le registre américain [10] ; ce chiffre rejoint la situation décrite au cours de la mucoviscidose où ces dernières années la complexité des infections a été révélée tant de par leur nature polymicrobienne que par les interactions inter-microorganismes complexes qui s'établissent. A ce jour la mucoviscidose est considérée comme faisant intervenir des infections polymicrobiennes [64-66] et, à l'avenir, une situation similaire pourrait tout à fait être démontrée dans les DDBHM comme cela est actuellement reconnu dans de nombreuses pathologies polymicrobiennes [66]. Cette complexité ouvre toutefois de nouvelles perspectives thérapeutiques au cours desquelles la cible première pourrait ne pas être atteinte directement mais où des stratégies anti-infectieuses diverses pourraient cibler la formation du biofilm, la production des facteurs de virulence de certains pathogènes et les interactions bactériennes à travers des modifications de la communication intercellulaire par exemple [67].

### **Points forts généraux**

Certaines bactéries sont actuellement émergentes au cours de la mucoviscidose, principalement *Achromobacter* complexe *xylooxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* et les mycobactéries non tuberculeuses.

Des bactéries plus rarement isolées semblent également spécifiquement associées aux pathologies respiratoires chroniques comme *Pandora*, *Inquilinus*, ...

L'émergence au cours des DDBHM est actuellement plus difficile à reconnaître du fait d'un manque de données longitudinales et d'une prise en charge différente des analyses cyto-bactériologique des crachats au laboratoire de microbiologie.

Toutefois, des espèces bactériennes communes et des facteurs d'émergence communs sont décrits au cours de la mucoviscidose et des DDBHM.

Ces bactéries sont naturellement résistantes voire multirésistantes aux antibiotiques et peuvent coloniser de manière persistante les voies respiratoires des patients.

De nombreuses stratégies, qualifiées de stratégies adaptatives, sont développées par ces bactéries pour se maintenir dans les voies respiratoires (acquisition de résistances aux antibiotiques, mucoïdie, capacité à former du biofilm, ...).

L'existence de nombreux variants phénotypiques et métaboliques dont les variants à petites colonies au sein de la population bactérienne en font une cible difficile à éradiquer.

## **Remerciements**

Les auteurs remercient sincèrement les Professeurs Claire Andrejak et Jean-Louis Herrmann pour leur invitation à communiquer sur le thème présenté dans cette revue générale lors des 7<sup>èmes</sup> journées du Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie (GREPI) s'étant déroulées les 28 et 29 Novembre 2019 à Chantilly, France. Nos remerciements sont également adressés aux Professeurs Claire Andrejak et François-Xavier Blanc pour leur invitation à publier dans la Revue des Maladies Respiratoires les données présentées lors des 7<sup>èmes</sup> journées du GREPI.

## Références

1. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined), Paris, mai 2019 Disponible à l'adresse : [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_du\\_registre\\_-\\_donnees\\_2017.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf)
2. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40 : 727-36.
3. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30 : 973-80.
4. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Mucoviscidose. Centre de référence Mucoviscidose de Lyon, Juillet 2017. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2792719/fr/mucoviscidose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose)
5. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2018;18 : 83.
6. Balavoine C, Andréjak C, Marchand-Adam S, et al. [Relationships between COPD and nontuberculous mycobacteria pulmonary infections]. *Rev Mal Respir* 2017;34 : 1091-7.
7. Bates AS, Natarajan M, Reddy RV. *Achromobacter xylosoxidans* in idiopathic cystic bronchiectasis. *BMJ Case Rep* 2018;11. pii : e211610. doi: 10.1136/bcr-2015-211610.
8. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015;21 : 1093.e1-7.
9. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2017;14 : 392-406.

10. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al.; Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest* 2017;151 : 982-92.
11. Delaval P, Rouquet RM. [Bronchiectasis]. *Rev Mal Respir* 2004;21 : 1011-4.
12. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, et al. (2019). ECFS Patient Registry Annual Report 2017. Disponible à l'adresse : <https://www.ecfs.eu/news/patient-registry-annual-report-2017>
13. Marchandin H, Michon AL, Jumas-Bilak E. Atypical Bacteria in the CF Airways: Diversity, clinical consequences, emergence and adaptation. Dans : Cystic Fibrosis - Renewed hopes through research, Dinesh Sriramulu, IntechOpen 2012; doi: 10.5772/30253. Disponible à l'adresse : <https://www.intechopen.com/books/cystic-fibrosis-renewed-hopes-through-research/atypical-bacteria-in-the-cf-airways-diversity-clinical-consequences-emergence-and-adaptation>
14. Chiron R, Marchandin H, Counil F, et al. Clinical and microbiological features of *Inquilinus* sp. isolates from five patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005;43 : 3938-43.
15. Menuet M, Bittar F, Stremler N, et al. First isolation of two colistin-resistant emerging pathogens, *Brevundimonas diminuta* and *Ochrobactrum anthropi*, in a woman with cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2 : 373.
16. Dupont C, Aujoulat F, Chiron R, et al. Highly diversified *Pandora* population during chronic colonization in cystic fibrosis. *Front Microbiol* 2017;8 : 1892.
17. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28 : 312-21.
18. Rodriguez-Nava V, Durupt S, Chyderiotis S, et al. A French multicentric study and review of pulmonary *Nocardia* spp. in cystic fibrosis patients. *Med Microbiol Immunol* 2015;204 : 493-504.

19. Green HD, Bright-Thomas R, Kenna DT, et al. *Ralstonia* infection in cystic fibrosis. *Epidemiol Infect* 2017;145 : 2864-72.
20. Société Française de Microbiologie. Chapter 20. Infections broncho-pulmonaires et mucoviscidose. Référentiel en microbiologie médicale (REMIC): Société Française de Microbiologie Ed; 2018; p. 213-220.
21. Awadh H, Mansour M, Aqtash O, et al. Pneumonia due to a rare pathogen: *Achromobacter xylosoxidans*, subspecies *denitrificans*. *Case Rep Infect Dis* 2017;2017 : 3969682.
22. Irifune K, Ishida T, Shimoguchi K, et al. Pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with a mucoid phenotype. *J Clin Microbiol* 1994;32 : 2856-7.
23. Iglesias A, Artiles I, Cabanillas JJ, et al. Eradication of *Burkholderia cepacia* using inhaled aztreonam lysine in two patients with bronchiectasis. *Case Rep Pulmonol* 2014;2014 : 192146.
24. Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36 : 225-35.
25. Gilligan PH, Downey DG, Elborn JS, et al. Pathogen eradication" and "emerging pathogens": difficult definitions in cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2018;56. pii : e00193-18.
26. Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, et al. Increasing *Nocardia* incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14 : 347-54.
27. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res* 2016;2. pii : 00081-2015.
28. Metersky ML, Aksamit TR, Barker A, et al. The prevalence and significance of *Staphylococcus aureus* in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15: 365-70.

29. Swenson CE, Sadikot RT. *Achromobacter* respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc* 201;12 : 252-8.
30. Degand N, Carbonnelle E, Dauphin B, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2008;46 : 3361-7.
31. Bittar F, Rolain JM. Detection and accurate identification of new or emerging bacteria in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2010;16 : 809-20.
32. Yabuuchi E, Kosako Y, Oyaizu H, et al. Proposal of *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb. nov. *Microbiol Immunol* 1992;36 : 1251-75.
33. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43 : 606-9.
34. Société Française de Microbiologie. Résistances naturelles aux antibiotiques des principales espèces bactériennes d'intérêt médical. Bacilles à Gram négatif non fermentaires. Dans : CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2019 : p.28.
35. Arlet G, Phillipon A, Poirel L. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques - Phénotypes de résistance naturelle. Disponible à l'adresse : <http://www.microbes-edu.org/professionnel/prof.html>
36. Dupont C, Jumas-Bilak E, Marchandin H. Chapitre 76 : Bacilles à Gram négatif non fermentants divers. Dans : Précis de Bactériologie clinique, 3<sup>ème</sup> édition, coordinateurs Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P, Editions ESKA/LACASSAGNE, 2018, pp. 1159-1201.
37. Walsh TR, Hall L, Assinder SJ, et al. Sequence analysis of the L1 metallo-beta-lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. *Biochim Biophys Acta* 1994;1218 : 199-201.

38. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41 : 1460-4.
39. Lavigne JP, Gaillard JB, Bourg G, et al. [Extended-spectrum beta-lactamases-producing *Stenotrophomonas maltophilia* strains: CTX-M enzymes detection and virulence study]. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56 : 447-53.
40. Riccio ML, Pallecchi L, Fontana R, et al. In70 of plasmid pAX22, a *bla*<sub>VIM-1</sub>-containing integron carrying a new aminoglycoside phosphotransferase gene cassette. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45 : 1249-53.
41. Iyobe S, Kusadokoro H, Takahashi A, et al. Detection of a variant metallo-β-lactamase, IMP-10, from two unrelated strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *Alcaligenes xylosoxidans* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 2014-6.
42. Sofianou D, Markogiannakis A, Metzidie E, et al. VIM-2 metallo-beta-lactamase in *Achromobacter xylosoxidans* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 200;24 : 854-5.
43. Yamamoto M, Nagao M, Hotta G, et al. Molecular characterization of IMP-type metallo-β-lactamases among multidrug-resistant *Achromobacter xylosoxidans*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67 : 2110-3.
44. El Salabi A, Borra PS, Toleman MA, et al. Genetic and biochemical characterization of a novel metallo-β-lactamase, TMB-1, from an *Achromobacter xylosoxidans* strain isolated in Tripoli, Libya. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56 : 2241-5.
45. Vali P, Shahcheraghi F, Seyfipour M, et al. Phenotypic and genetic characterization of carbapenemase and ESBLs producing Gram-negative bacteria (GNB) isolated from patients with Cystic Fibrosis (CF) in Tehran hospitals. *J Clin Diagn Res* 2014;8 : 26-30.
46. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24 : 29-70.

47. Lieberman TD, Flett KB, Yelin I, et al. Genetic variation of a bacterial pathogen within individuals with cystic fibrosis provides a record of selective pressures. *Nat Genet* 2014;46 : 82-7.
48. Clark ST, Diaz Caballero J, Cheang M, et al. Phenotypic diversity within a *Pseudomonas aeruginosa* population infecting an adult with cystic fibrosis. *Sci Rep* 2015;5 : 10932.
49. Winstanley C, O'Brien S, Brockhurst MA. *Pseudomonas aeruginosa* evolutionary adaptation and diversification in cystic fibrosis chronic lung infections. *Trends Microbiol* 2016;24 : 327-37.
50. Chung H, Lieberman TD, Vargas SO, et al. Global and local selection acting on the pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* in the human lung. *Nat Commun* 2017;8 : 14078. doi: 10.1038/ncomms14078.
51. Pompilio A, Crocetta V, Ghosh D, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* phenotypic and genotypic diversity during a 10-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Front Microbiol.* 2016;7 : 1551.
52. Esposito A, Pompilio A, Bettua C, et al. Evolution of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis lung over chronic infection: a genomic and phenotypic population study. *Front Microbiol* 2017;8 : 1590.
53. Adegoke AA, Stenström TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Front Microbiol* 2017;8 : 2276.
54. Dupont C, Michon AL, Jumas-Bilak E, et al. Inpatient diversity of *Achromobacter* spp. involved in chronic colonization of cystic fibrosis airways. *Infect Genet Evol* 2015;32 : 214-23.
55. Nielsen SM, Penstoft LN, Nørskov-Lauritsen N. Motility, biofilm formation and antimicrobial efflux of sessile and planktonic cells of *Achromobacter xylosoxidans*. *Pathogens* 2019;8. pii : E14.

56. Silva IN, Santos PM, Santos MR, et al. Long-Term Evolution of *Burkholderia multivorans* during a chronic cystic fibrosis infection reveals shifting forces of selection. *mSystems* 2016;1. pii : e00029-16.
57. Workentine ML, Sibley CD, Glezerson B, et al. Phenotypic heterogeneity of *Pseudomonas aeruginosa* populations in a cystic fibrosis patient. *PLoS One* 2013;8 : e60225.
58. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, et al. Impact of high diversity of *Achromobacter* populations within cystic fibrosis sputum samples on antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2016;55 : 206-15.
59. Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, et al. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 : 921-7.
60. Hilliam Y, Moore MP, Lamont IL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and diversification in the non-cystic fibrosis bronchiectasis lung. *Eur Respir J* 2017;49. pii : 1602108.
61. Bittar F, Richet H, Dubus JC, et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2008;3 : e2908.
62. Field TR, Sibley CD, Parkins MD, et al. The genus *Prevotella* in cystic fibrosis airways. *Anaerobe* 2010;16 : 337-44.
63. Green H, Jones AM. Emerging Gram-negative bacteria: pathogenic or innocent bystanders. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24 : 592-598.
64. Sibley CD, Rabin H, Surette MG. Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease. *Future Microbiol* 2006;1 : 53-61.
65. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14 : 293-304.

- 66.** Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev* 2012;25 : 193-213. **67.** Gollwitzer ES, Marsland BJ. Microbiota abnormalities in inflammatory airway diseases - Potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2014;141 : 32-9.

## Légendes des figures

**Figure 1.** Aspect cultural de 2 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à 6 ans d'écart (souche la plus ancienne à gauche et la plus récente à droite) à partir d'expectorations d'un patient atteint de mucoviscidose. A gauche : souche pigmentée, phénotype non mucoïde ; à droite : souche non pigmentée, phénotype mucoïde.

**Figure 2.** Evolution des pourcentages de patients atteints de mucoviscidose colonisés par diverses bactéries pathogènes opportunistes durant une période de 18 ans en France (d'après les données du registre français de la mucoviscidose : 1999, 2001, 2006 puis données annuelles de 2006 à 2017).

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

Lignes épaisses : bactéries émergentes, *A. xylosoxidans* et *S. maltophilia*, et *Aspergillus*.

**Figure 3.** Présentation synthétique des principales capacités et modifications adaptatives pouvant être mises en jeu par les bactéries au cours de l'adaptation à l'hôte et à la persistance dans le tractus respiratoire des patients atteints d'infections chroniques (mucoviscidose et dilatations des bronches non mucoviscidosiques) (d'après [46]).

LPS : lipopolysaccharide ; SST-III : système de sécrétion de type III.

**Figure 4.** Milieux de culture utilisés *a minima* lors de l'examen cyto bactériologique des crachats provenant d'un patient atteint de dilatation des bronches non mucoviscidosiques (A) et d'un patient atteint de mucoviscidose (B, mise en culture comprenant des milieux sélectifs additionnels et des milieux ensemencés avec des dilutions supplémentaires des crachats des patients).

DDBHM : dilatation des bronches hors mucoviscidose. UFC : Unités Formant Colonies.

Seuils d'après [\[20\]](#).

**Tableau 1.** Expression phénotypique habituelle de la résistance des principales espèces atypiques et/ou émergentes au cours de la mucoviscidose et/ou des dilatations des bronches hors mucoviscidose (d'après [33-35]).

Espèce	AMX	AMC	FOX	TIC	TCC	PIP	CTX	CAZ	ATM	IMP	Ami	COL
<i>Achromobacter</i> complexe <i>xylosoxidans</i>	I/S	S	R	S	S	S	R	S/I	R	S	R	S/R
<i>Burkholderia</i> complexe <i>cepacia</i>	R	R	R	R	R	S	I/R	S	R	R	R	R
<i>Ochrobactrum</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S/R	S/R*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	S	R	S	R	R	S/I	S/I/R	R	R	S/R
<i>Inquilinus</i> sp.	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R

AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, FOX : céfoxitine, TIC : ticarcilline, TCC : ticarcilline-acide clavulanique, PIP : pipéracilline, CTX : céfotaxime, CAZ : ceftazidime, ATM : aztréonam, IMP : imipénème, Ami : aminosides, COL : colistine.

S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

\* L'espèce *O. anthropi* est sensible à la colistine tandis qu'*O. intermedium* est résistant.

**Figure 1**

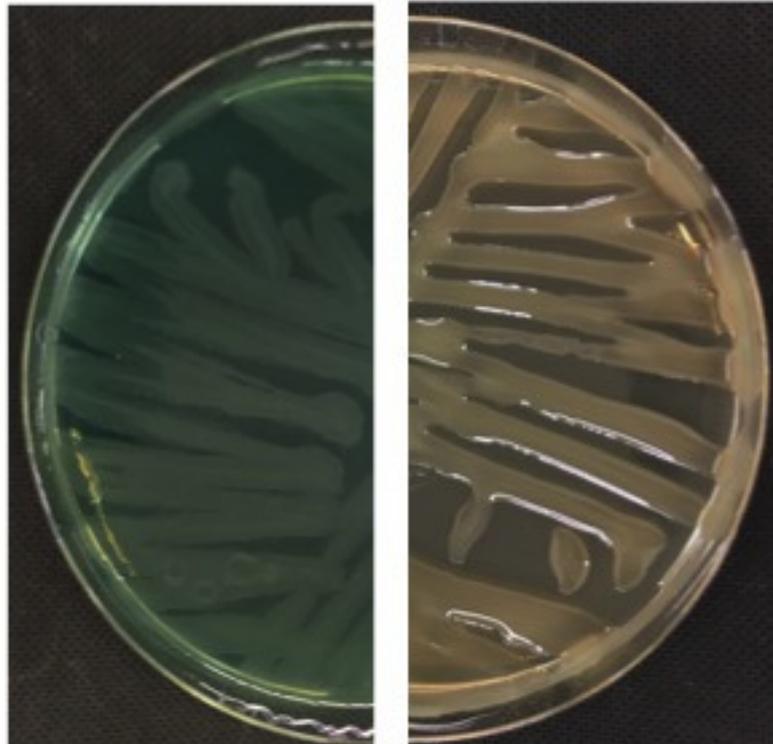
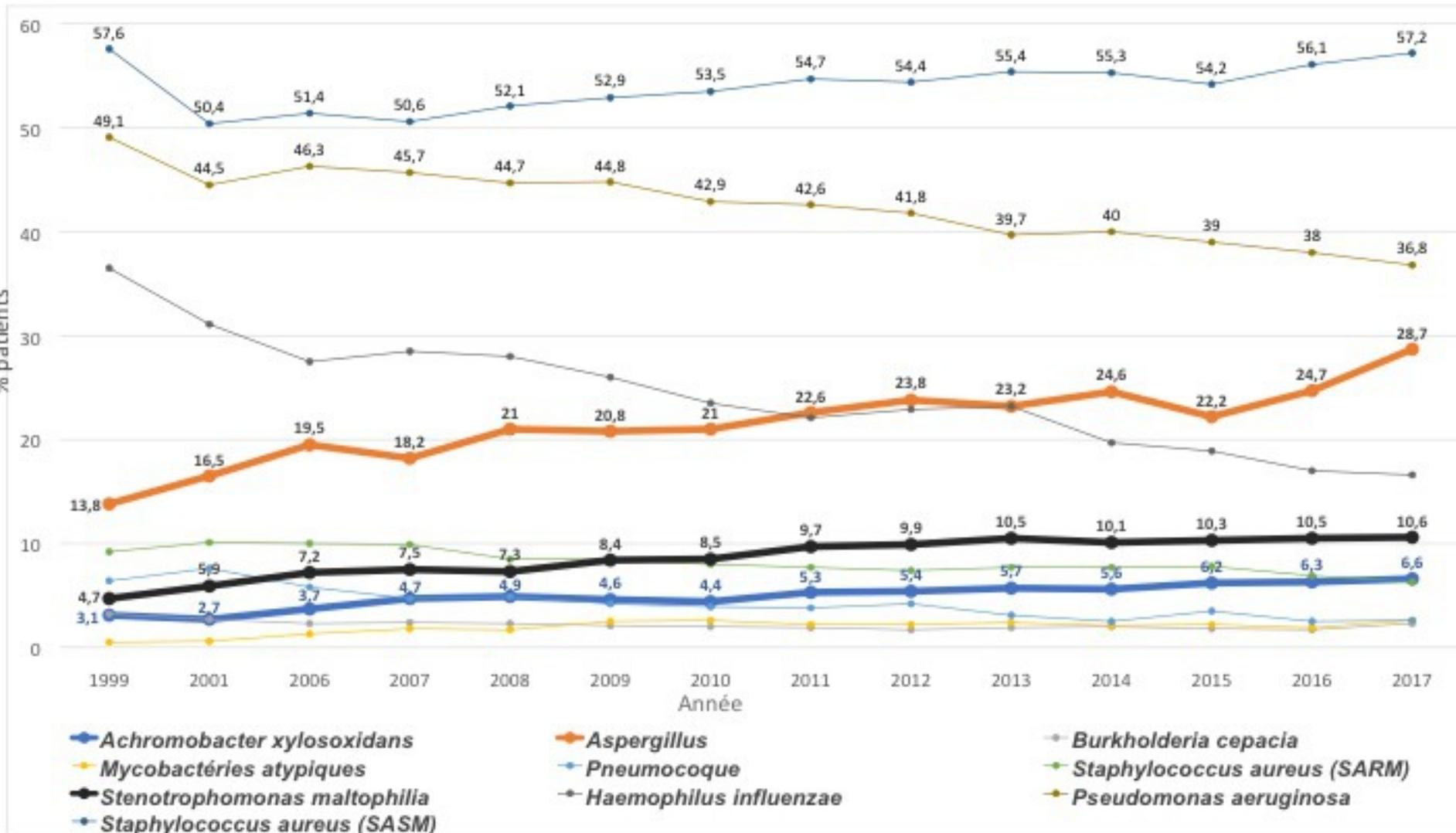


Figure 2



**Figure 3**

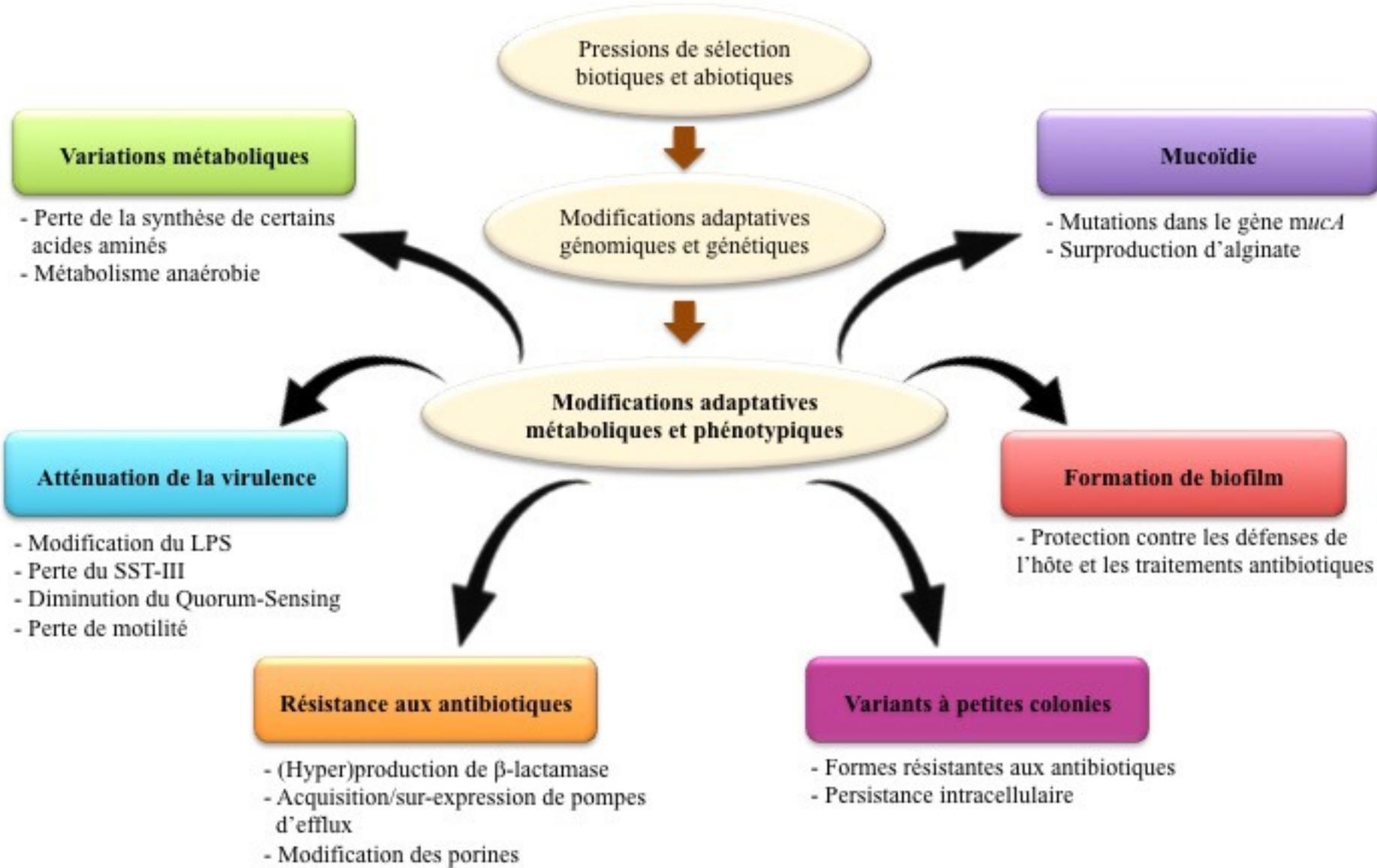
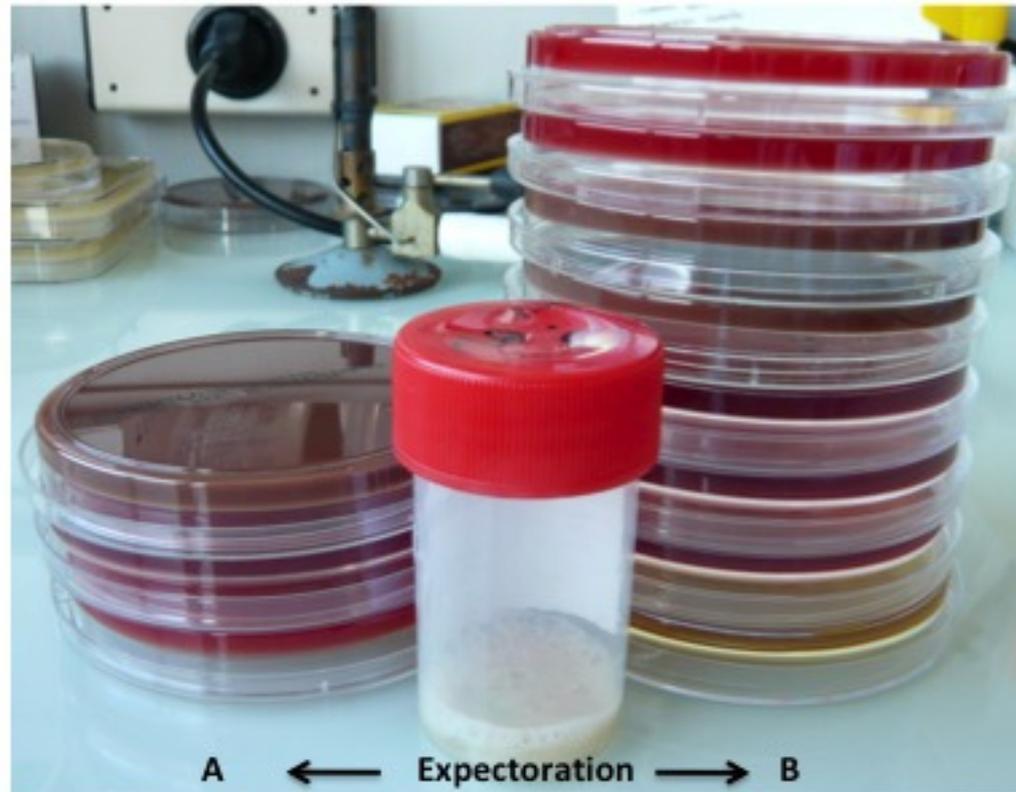


Figure 4



	A : DDBHM	B : Mucoviscidose
Seuil de détection	$2.10^6$ UFC / ml	$2.10^2$ UFC / ml
Seuil de significativité	$2.10^7$ UFC / ml	$2.10^2$ ou $2.10^5$ ou $2.10^7$ UFC / ml selon le pathogène détecté