

Observatoire cepacia

Registre français de la mucoviscidose

Rapport épidémiologique 2015

Auteurs :

Christine SEGONDS - Dr Hélène GUET-REVILLET, Observatoire Cepacia

Clémence DEHILLOTTE, Kadiatou KABA, Vaincre la Mucoviscidose

Lydie LEMONNIER, Vaincre la Mucoviscidose

Observatoire Cepacia (OBC) :

C. SEGONDS - Dr H. GUET-REVILLET

Laboratoire de Bactériologie - Hygiène, Institut Fédératif de Biologie

Hôpital Purpan

31059 TOULOUSE Cedex 09

Pr. P. PLESIAT - Dr. D. TALON - Dr M. THOUVEREZ

Laboratoire de Bactériologie - Hygiène

Hôpital Jean - Minjoz

25030 BESANCON

Les auteurs remercient les médecins et les biologistes des Centres pour leur participation active à l'Observatoire Cepacia.

Nous souhaitons dédier ce rapport à Véronique Miaut, qui a exercé pendant plus de 6 ans à nos côtés en tant que technicienne de l'Observatoire Cepacia, et nous a quittés en juillet 2018. Personnalité extrêmement attachante, appréciée de tous, passionnée par son travail, elle a toujours fait preuve d'une grande conscience professionnelle, de rigueur technique, d'un esprit d'initiative et d'un sens des responsabilités, dans le souci permanent du patient. Merci Véronique!



Référence suggérée :

Observatoire Cepacia et Registre français de la mucoviscidose

Rapport épidémiologique 2015

Paris, juin 2020

Site Internet :

www.registredelamuco.org



Sommaire

Centres participant à l'enquête 2015	4
1. Colonisations par Burkholderia complexe cepacia (Bcc)	5
Répartition régionale	5
Evolution de la prévalence et de l'incidence de Bcc (cas documentés par l'étude de la souche) depuis 2005.....	6
Suivi des primocolonisations de la période 2008-2013.....	7
Caractéristiques de la population.....	8
Analyse moléculaire des souches.....	10
Chronicité de la colonisation.....	15
Germes associés.....	16
Etat clinique et mortalité	19
2. Colonisations par d'autres espèces résistantes à la colistine	20
Prévalence et incidence	20
Chronicité de la colonisation.....	21
Etat clinique et mortalité	22
3. Transplantations pulmonaires : bilan 2003-2015	23
4. Synthèse des données	26
5. Remerciements	27

Informations générales

Les pourcentages peuvent ne pas sommer exactement à 100 du fait des arrondis.

Sont considérés comme enfants les patients de moins de 18 ans, et comme adultes les patients de 18 ans et plus.

Le test statistique du Khi^2 d'adéquation a été utilisé dans ce rapport.



Centres participant à l'enquête 2015

■ Localisation par type de centre

Tableau 1. Répartition des centres participants

Types de centre	Nombre
CRCM Pédiatriques	15
CRCM Adultes	12
CRCM Mixtes	16
Tous CRCM	43
Centres Pédiatriques	1
Centres Mixtes	2
Tous non CRCM	3
Total	46

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Répartition régionale

Tableau 2. Répartition régionale des cas de colonisation par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

Région	Centres Bcc positifs (N)	Nb de cas déclarés	Prévalence (pour 100 patients)	Nb de nouveaux cas 2015	Incidence (pour 100 patients)
Alsace	2	4	1.6	0	0
Aquitaine	1	3	1.1	0	0
Auvergne	1	2	1.8	0	0
Bourgogne	1	4	3.4	0	0
Bretagne	2	15	3.2	4	0.88
Centre	2	6	3.4	0	0
Franche-Comté	1	2	1.6	0	0
Ile de France	6	24	1.6	2	0.14
Ile de la Réunion	2	7	5.7	1	0.86
Languedoc	1	2	1.0	0	0
Limousin	1	1	1.4	0	0
Lorraine	2	6	2.8	3	1.46
Midi-Pyrénées	2	2	0.7	0	0
Nord-Pas-de-Calais	2	7	1.4	0	0
Normandie	2	2	0.6	0	0
PACA	2	6	0.9	1	0.15
Pays de Loire	4	5	1.1	1	0.23
Poitou-Charentes	1	1	2.5	0	0
Rhône-Alpes	3	13	1.6	1	0.12
Total brut	38	112	.	13	
Total (après élimination des doublons)	.	104	1.6	13	0.20
Cas documentés par l'étude de la souche	.	101	1.5	11	0.17

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Les régions figurant dans le tableau ci-dessus correspondent au découpage régional en vigueur en 2015. Le nouveau découpage régional sera pris en compte dans le rapport 2016.

Les déclarations de cas à l'Observatoire cepacia et les résultats microbiologiques saisis dans le registre ont été comparés afin d'assurer une exhaustivité optimale.

Trente-huit des 46 Centres participants (82%) ont déclaré au moins un cas de colonisation par Bcc. La documentation des cas par l'analyse de la souche concerne 97% des patients ; à noter que l'Observatoire n'a pas reçu de souche pour 2 des 13 nouveaux cas.

L'ensemble des analyses qui suivent est basé sur les **101 cas (dont 11 nouveaux cas)** documentés par l'analyse de la souche.

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

- Evolution de la prévalence et de l'incidence de Bcc (cas documentés par l'étude de la souche) depuis 2005

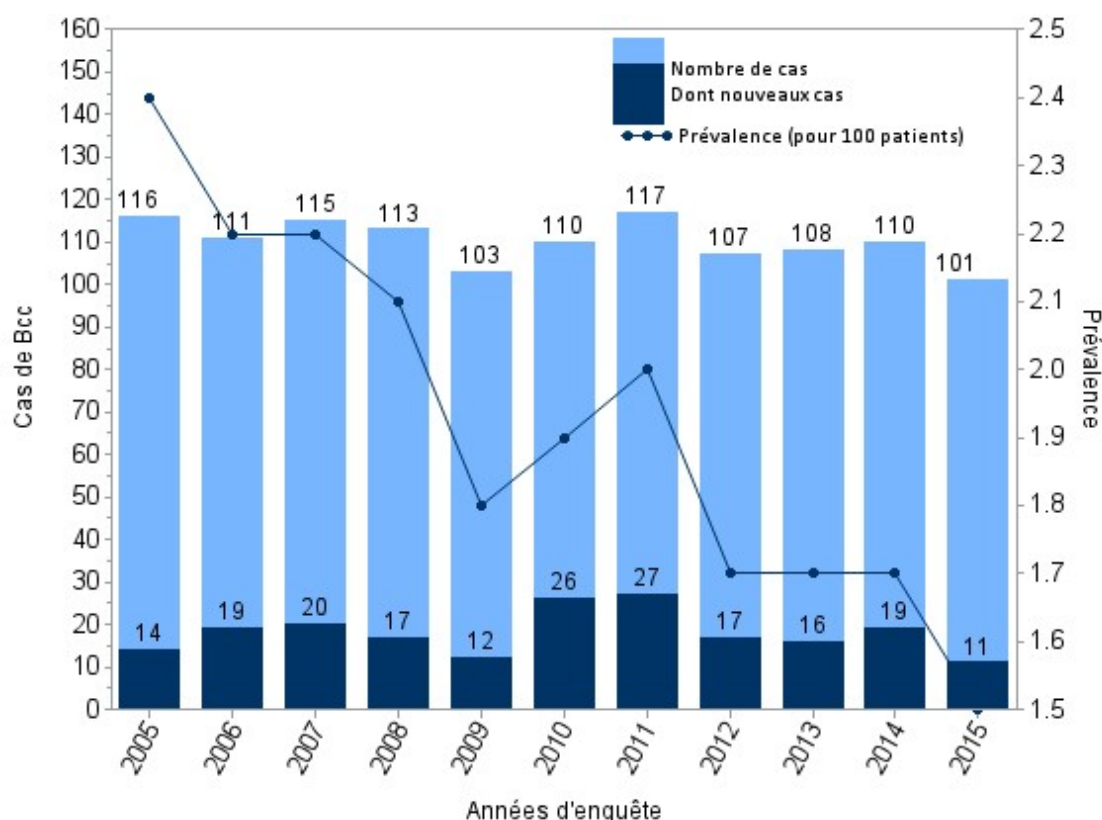
Tableau 3. Prévalence et incidence de Bcc (période 2005-2015)

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Total des cas	116	111	115	113	103	110	117	107	108	110	101
- dont nouveaux cas (%)	14 (12.1 %)	19 (17.1 %)	20 (17.4 %)	17 (15.0 %)	12 (11.6 %)	26 (23.6 %)	27 (23.1 %)	17 (15.9 %)	16 (14.8 %)	19 (17.3 %)	11 (10.9 %)
Nombre de patients vus dans le registre	4745	4994	5140	5357	5628	5758	5993	6145	6275	6356	6547
Prévalence (pour 100 patients)	2.4	2.2	2.2	2.1	1.8	1.9	2.0	1.7	1.7	1.7	1.5
Incidence (pour 100 patients)	0.30	0.39	0.40	0.32	0.22	0.46	0.46	0.26	0.26	0.30	0.17

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Une diminution notable de l'incidence a été observée en 2015 par rapport à 2014 (nouveaux cas: 11 versus 19, incidence: 0.17 versus 0.30). L'analyse 2016 permettra de confirmer ou d'infirmer cette tendance. Les données 2012 ont été actualisées en raison de la documentation d'un cas supplémentaire par l'étude de la souche, reçue en 2016.

Figure 1 - Evolution du nombre de cas de colonisation par Bcc de 2005 à 2015



Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Suivi des primocolonisations de la période 2008–2013

Tableau 4. Suivi des primocolonisations survenues entre 2008 et 2013

Année	Nouveaux cas	Décès	Pas de suivi en 2015	Suivi en 2015	Positif en 2015
2008	17	1	4	12	5
2009	12	3	0	9	7
2010	26	3	7	16	6
2011	27	3	4	20	11
2012	17	0	4	13	5
2013	16	1	0	15	7
Total	115 (114)*	11	19	85 (84)*	41 (40)*

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

*un patient, colonisé par une espèce de Bcc en 2012 et une autre espèce en 2013, est comptabilisé 2 fois dans les cas

Parmi les 114 patients primocolonisés entre 2008 et 2013, 84 sont vivants et toujours suivis en 2015.

- Quarante de ces 84 patients sont toujours colonisés en 2015, dont 37 (44%) ont présenté une colonisation persistante sur une durée de suivi de 2 à 7 ans. Le patient colonisé par deux souches différentes en 2012 et 2013, a été colonisé par une troisième espèce en 2015, et deux patients ont présenté des périodes de négativation respectivement d'1 et de 3 ans.
- Quarante-quatre patients (52%) ne sont plus colonisés, et parmi ces 44 patients, la positivité a été déclarée une année (30/44) ; deux années (7/44) ; trois années (6/44) ; quatre années (1/44).

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Caractéristiques de la population

Tableau 5. Caractéristiques de la population colonisée par Bcc versus l'ensemble de la population du Registre français de la mucoviscidose

Caractéristiques	Population colonisée à Bcc (N=101)	Ensemble de la population (N=6547)
Age		
Enfants (moins de 18 ans)	23 (22.8 %)	3029 (46.3 %)
Adultes (18 ans et plus)	78 (77.2 %)	3518 (53.7 %)
Age moyen (années)	25.2	21.3
Age médian (années)	23.1	19.4
Extrêmes (années)	3.6 - 55.6	0 - 83.2
Sexe		
Hommes	59	3408
Femmes	42	3139
Nombre d'hommes pour 100 femmes	140	109
Prévalence chez les hommes (pour 100 patients)	1.7	
Prévalence chez les femmes (pour 100 patients)	1.3	
Age à la primocolonisation		
Age moyen (années)	17.4	
Age médian (années)	16	
Extrêmes (années)	0 - 53	

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Dans la population colonisée par Bcc, l'âge moyen à la primocolonisation est passé de 14.8 ans à 17.4 ans et l'âge médian de 14 à 16 ans entre 2008 et 2015. La proportion d'adultes a progressé de 62.5% à 77.2% pendant la même période.

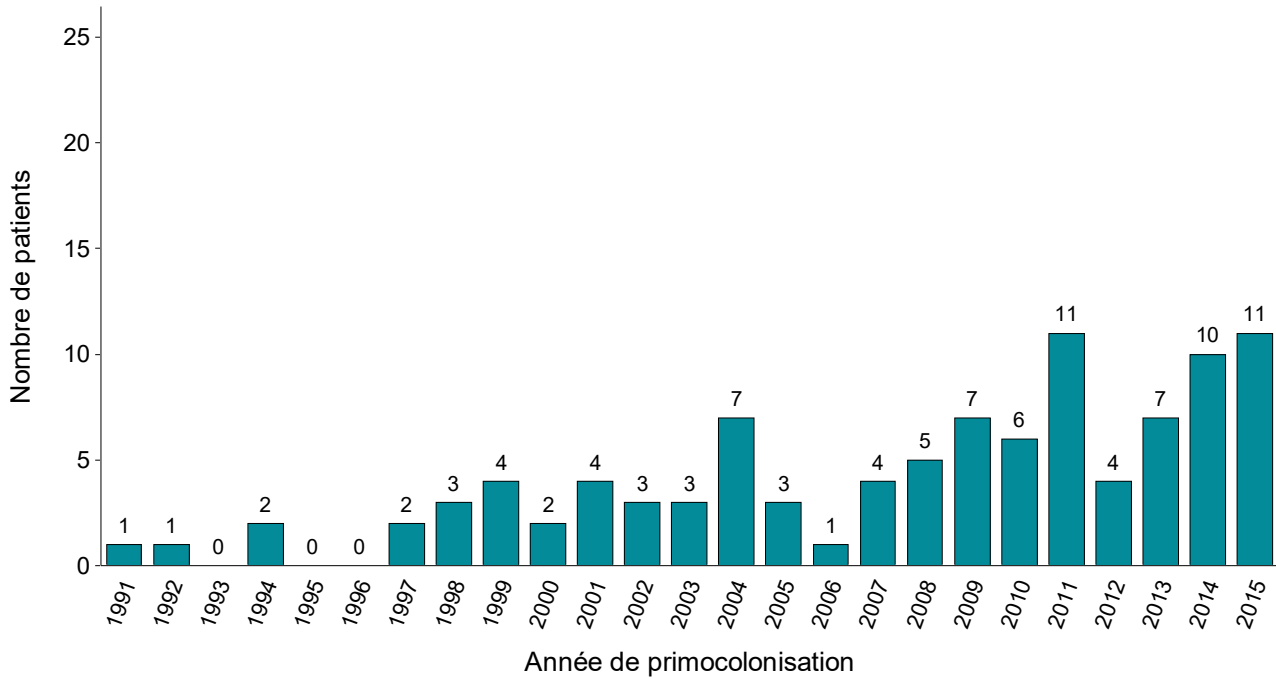
La prédominance masculine est plus marquée chez les patients colonisés par Bcc que dans la population générale atteinte de mucoviscidose, cependant cette différence n'est pas significative ($p=0.1833$).



1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Caractéristiques de la population

Figure 2. Distribution des années de primocolonisation parmi la population colonisée par Bcc (N=101)

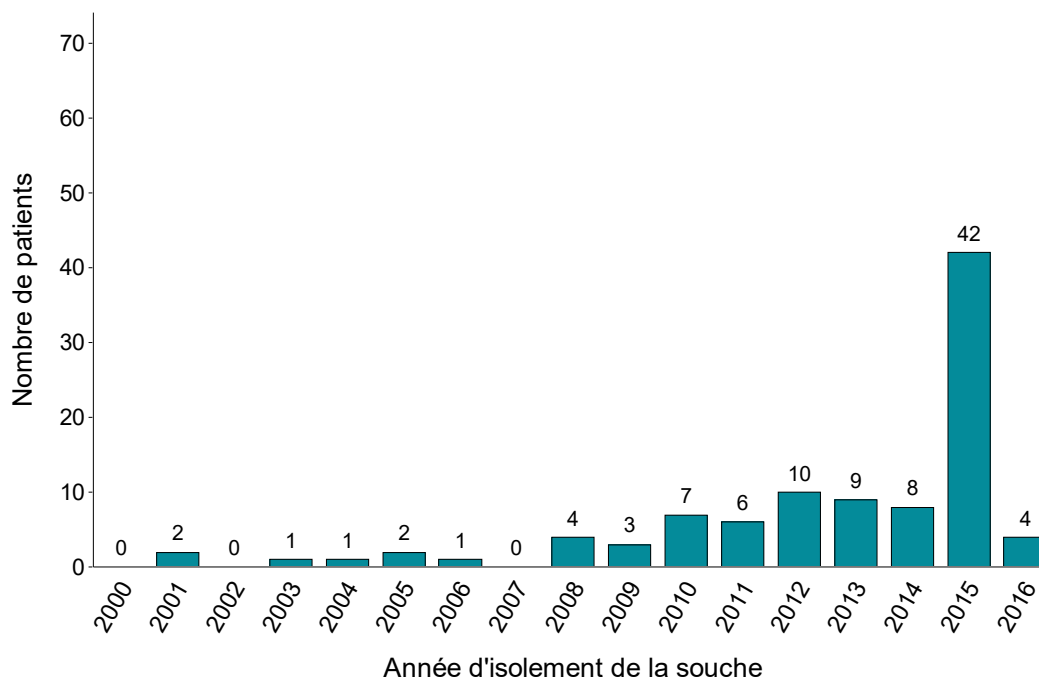


Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

1. Colonisations par *Burkholderia complex cepacia* (Bcc)

■ Analyse moléculaire des souches

Figure 3. Distribution des années d'isolement de la souche analysée parmi la population colonisée par Bcc (N=101)



Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Le nombre total de souches figurant dans ce graphique est de 100 pour 101 patients en raison d'une date d'isolement non renseignée pour un patient. Dans un peu plus de la moitié des cas (54%), la souche analysée date de 2015±1 an, alors que la souche la plus récente reçue par l'Observatoire a été isolée entre 2010 et 2013 dans 32 cas (32%), et entre 2011 et 2009 dans 14 cas (14%), ce qui n'est pas satisfaisant. Chez les patients colonisés chroniques, un **envoi annuel** permettrait de s'assurer qu'il n'y a pas eu remplacement de souche.

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Analyse moléculaire des souches

Tableau 6. Distribution des espèces du Bcc dans la population colonisée

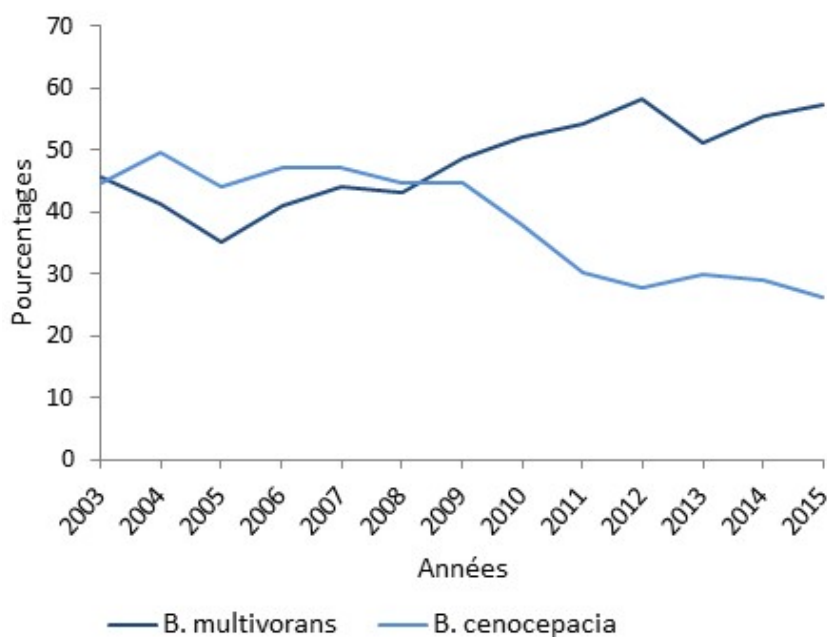
Espèce	Cas déclarés	% par rapport au total	Nouveaux cas
Total	101	.	11
<i>B. multivorans</i>	58	57.4	3
<i>B. cenocepacia</i>	27	26.7	3
- dont <i>B. cenocepacia</i> IIIA	16	59.3	2
- dont <i>B. cenocepacia</i> IIIB	10	37.0	1
- dont <i>B. cenocepacia</i> IIID*	1	3.7	.
<i>B. cepacia</i>	1	1.0	1
<i>B. stabilis</i>	3	3.0	.
<i>B. vietnamiensis</i>	3	3.0	1
<i>B. dolosa</i>	1	1.0	.
<i>B. contaminans</i>	2	2.0	1
Bcc6	4	4.0	.
Autre espèce du Bcc **	2	2.0	2

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

* Cf Observatoire cepacia - Rapport épidémiologique 2014

** Souche appartenant au Bcc, mais à une espèce non individualisée à ce jour

Figure 4. Evolution des pourcentages de *B. multivorans* et de *B. cenocepacia* parmi les espèces du Bcc depuis 2003.



L'évolution de la proportion respective de *B. multivorans* et de *B. cenocepacia* depuis 2003 est représentée dans la figure 4 et montre une nette tendance à la diminution de *B. cenocepacia* par rapport à *B. multivorans*.

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Analyse moléculaire des souches

Tableau 7. Distribution des génotypes parmi les isolats de *B. multivorans* et *B. cenocepacia*

Espèce	Nombre de cas déclarés (nouveaux cas)	Nombre de cas à génotype unique (nouveaux cas)	Nombre de cas à génotype épidémique (nouveaux cas)	Nombre de cas à génotype non épidémique partagé (nouveaux cas)
<i>B. multivorans</i>	58 (3)	36 (2)	18 (0)	4 (1)
<i>B. cenocepacia</i> IIIA	16 (2)	4 (1)	5 (1)	7 (0)
<i>B. cenocepacia</i> IIIB	10 (1)	2 (0)	8 (1)	0 (0)
<i>B. cenocepacia</i> IIID	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	85 (6)	43 (3)	31 (2)	11 (1)

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Au total, 31 patients, soit 30.7% de l'ensemble des patients colonisés et 36.4% des patients colonisés par *B. multivorans* ou *B. cenocepacia* sont colonisés par des génotypes épidémiques. Le pourcentage de génotypes épidémiques est stable par rapport à 2014, cependant 2 nouveaux cas 2015 sont imputables à une souche épidémique de *B. cenocepacia* IIIA et IIIB, respectivement. Quant à la patiente italienne colonisée par une souche de *B. cenocepacia* IIID, il n'est pas exclu qu'il s'agisse d'un génotype épidémique acquis en Italie comme signalé dans le rapport 2014.

Onze patients sont colonisés par une souche de génotype partagé non épidémique.

- Trois patients sont colonisés par un génotype identifié dans la fratrie (1 *B. cenocepacia* IIIA, 2 *B. multivorans*)
- Trois patients sont colonisés par des génotypes identifiés chez des patients épidémiologiquement reliés hors fratrie
- Deux patients épidémiologiquement reliés et un patient non relié partagent le même génotype
- Deux patients sont colonisés par des génotypes identifiés uniquement chez des patients non reliés

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Analyse moléculaire des souches

Tableau 8. Distribution des génotypes épidémiques

Espèce	Génotype	Nombre de cas	Dont nouveaux cas
Total		31 (30.7 %)	2 (18.2 %)
<i>B. multivorans</i>	X/R/AB (ST 16)	10	0
	HV//GC (ST 751)	2	0
	F/A/S (ST180/419)	6	0
<i>B. cenocepacia</i> IIIA	A/D/A (ST 32)	5	1
<i>B. cenocepacia</i> IIIB	L/Q/M (ST 122)	4	1
	D/B/C (ST 279)	4	0

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Six génotypes épidémiques ont été identifiés en France parmi les souches de *B. multivorans* et de *B. cenocepacia* ; certains d'entre eux ont également été isolés dans d'autres pays. Ils sont référencés par leur génotypage (PCR-ribotype/ribotype/pulsotype) et leur ST (sequence-type, selon le schéma MLST validé pour le complexe cepacia : <http://pubmlst.org/bcc/>). Les souches de *B. cenocepacia* sont aussi caractérisées depuis 2015 par leur signature MLVA (multilocus variable-number tandem-repeat (VNTR) analysis) cf Segonds C, *et al.* [Development of a multiple-locus variable-number tandem-repeat typing scheme for genetic fingerprinting of *Burkholderia cenocepacia* and application to nationwide epidemiological analysis](https://doi.org/10.1128/JCM.02473-14). J Clin Microbiol. 2015. 53(2):398-409. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02473-14>. Une démarche similaire est en cours pour *B. multivorans* (projets de recherche RC20170501960 (VLM) et RF20190502481 (VLM/ association Grégory Lemarchal)).

***B. multivorans* (BM)**

- X/R/AB : ST 16 distribution mondiale
 - France : depuis au moins 1993; épidémies Ile-de-France; Centre; dernier nouveau cas en 2012
 - USA, Canada, Belgique, Nouvelle-Zélande, Australie
 - CF/non CF
- F/A/S : ST 419/180 (1 base ≠ lepA 270/37)
 - France: depuis au moins 1992; épidémie PACA; dernier nouveau cas en 2013
 - ST 180 : Tchécoslovaquie (CF/non CF); UK (environnement)
- HV//GC: ST 751
 - France : premier cas 2007; diffusion dans le Nord 2010-2012; dernier nouveau cas en 2012
 - Belgique : 1 isolat CF (à noter qu'un des patients colonisés par ce génotype en France est né en Belgique)

***B. cenocepacia* IIIA**

- A/D/A : ST 32 distribution mondiale
 - France depuis au moins 1989; épidémies Bretagne , Lorraine; patients CF et non CF; pas de nouveau cas depuis 2001, un nouveau cas en 2015, avec un seul ECBC positif.
 - USA, Canada, UK, Italie, Tchécoslovaquie, Belgique; CF/non CF ; 1 souche environnementale (Mexico)

***B. cenocepacia* IIIB**

- L/Q/M : ST122 souche PHDC IS1363 + (responsable d'épidémies aux USA)
 - France depuis au moins 1993; épidémie Auvergne; pas de nouveau cas depuis 2005, un nouveau cas en 2015 à Paris avec possible contamination lors de déplacements en Auvergne.
 - USA, Canada; CF/non CF; environnement
- D/B/C : ST 279, France
 - France depuis au moins 1991; épidémie Lorraine; dernier nouveau cas en 2010



1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Analyse moléculaire des souches

Tableau 9. Colonisation par Bcc au sein des fratries

Nombre de fratries	
12	dont au moins un membre est Bcc positif
9	dont ≥ 2 membres sont ou ont été Bcc positifs

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Quinze patients, parmi ceux déclarés en 2015, appartiennent à 12 fratries. Au sein de ces 12 fratries :

- Tous les membres de la fratrie sont ou ont été colonisés par Bcc (9 fratries) et par une souche de même génotype.
- Un seul des membres de la fratrie est colonisé (3 fratries)



1. Colonisations par *Burkholderia complex cepacia* (Bcc)

■ Chronicité de la colonisation

Tableau 10. Evaluation de la chronicité de la colonisation

La chronicité de la colonisation a été évaluée chez les patients dont la primocolonisation était antérieure à 2015.

	Nombre de patients (%)
Patients primocolonisés avant 2015	90
Ayant eu au moins 4 ECBC en 2015	52 (57.8 %)
et dont le nombre d'expectorations positives à cepacia est documenté en 2015	52 (57.8 %)
Patients colonisés chroniques* par Bcc	47 (90.4 %)

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

*Colonisation chronique : plus de 50% des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements pendant cette période).

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Germes associés

Tableau 11. Répartition des germes potentiellement pathogènes de la population colonisée par Bcc versus l'ensemble de la population du Registre français de la mucoviscidose (selon l'âge)

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Population Bcc positive	1	3	9	13	31	14	15	8	7	101	
Registre 2015	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
<i>Achromobacter spp.</i>	.	.	2	1	1	1	.	.	.	5	5.0 %
	14	33	70	87	54	67	37	18	29	409	6.2 %
<i>Aspergillus</i>	.	1	2	5	9	1	5	.	1	24	23.8 %
	39	129	206	279	250	201	138	91	123	1456	22.2 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	.	1	3	.	5	1	5	.	.	15	14.9 %
	241	321	225	156	106	68	44	32	43	1236	18.9 %
Pneumocoque	.	.	1	.	1	2	2.0 %
	69	65	34	17	9	7	8	8	9	226	3.5 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	.	.	5	4	17	8	7	4	2	47	46.5 %
	140	184	292	360	419	390	295	187	286	2553	39.0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	.	2	8	8	25	8	8	5	5	69	68.3 %
	409	636	718	676	505	418	257	164	215	3998	61.1 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	.	1	2	3	2	1	.	.	.	9	8.9 %
	52	86	117	153	90	71	39	25	41	674	10.3 %

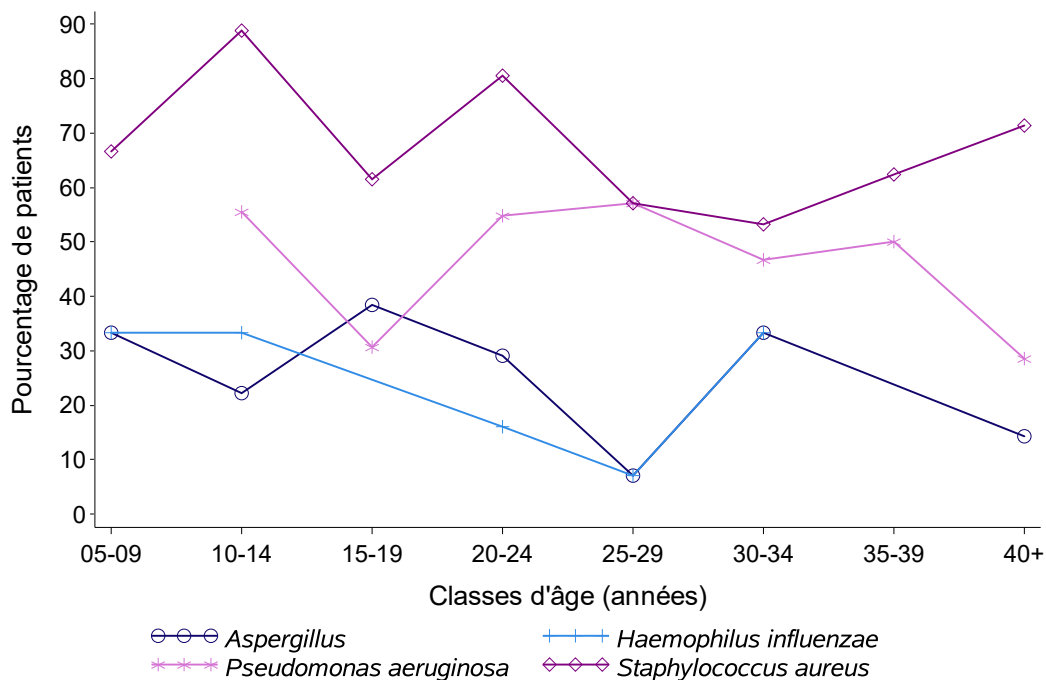
Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Les lignes grisées correspondent aux données de l'ensemble de la population atteinte de mucoviscidose (extraites des données 2015 du Registre français de la mucoviscidose) et les lignes blanches à la population Bcc positive.

1. Colonisations par *Burkholderia complex cepacia* (Bcc)

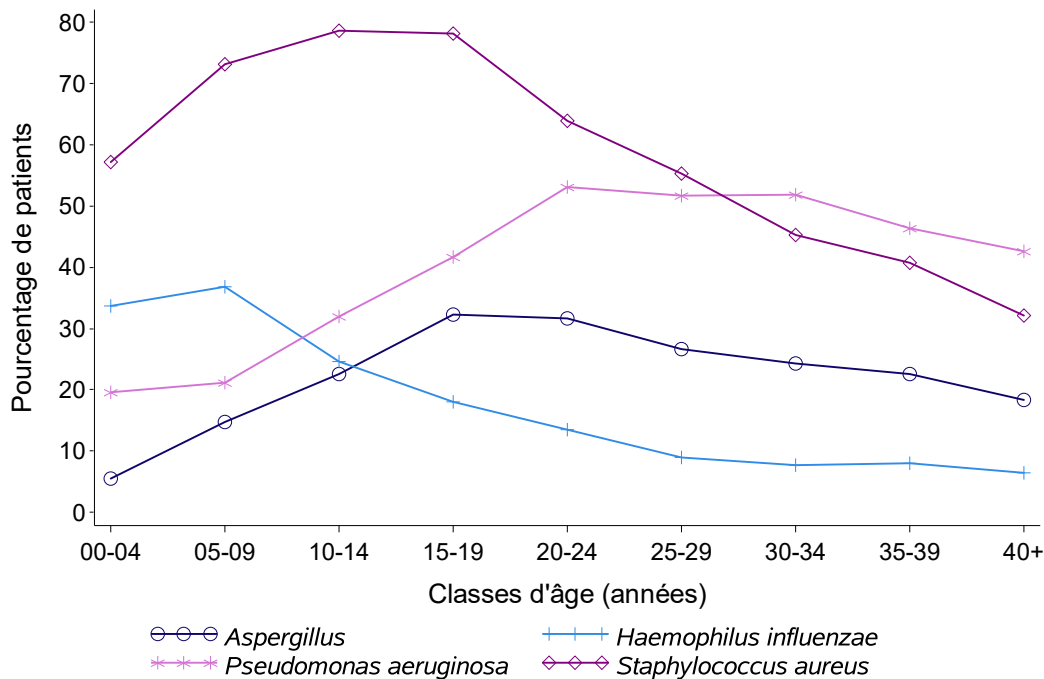
■ Germes associés

Figure 5. Germes potentiellement pathogènes de la population colonisée par Bcc, par âge



Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Figure 6. Germes potentiellement pathogènes de l'ensemble de la population du Registre français de la mucoviscidose, par âge



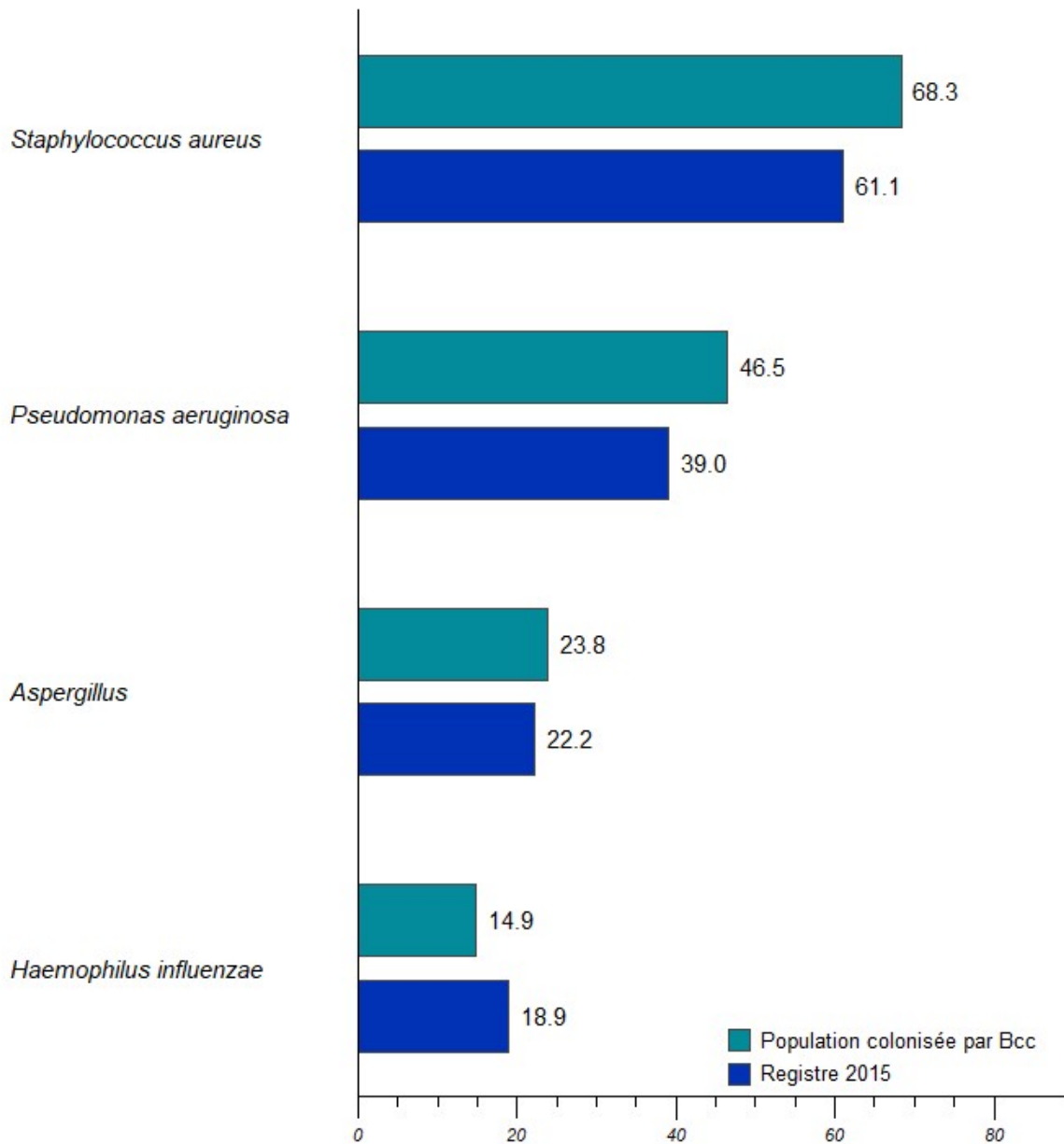
Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

1. Colonisations par *Burkholderia complexe cepacia* (Bcc)

■ Germes associés

Figure 7. Comparaison des principaux germes : population colonisée Bcc versus l'ensemble de la population du Registre français de la mucoviscidose

Les pourcentages ont été calculés par rapport à chaque population.



Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Il n'y a pas de différence significative entre la population colonisée Bcc et l'ensemble de la population du Registre pour *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* et *Pseudomonas aeruginosa*, et une différence à la limite de la significativité pour *Haemophilus influenzae* ($p=0.047$).

1. Colonisations par *Burkholderia complex cepacia* (Bcc)

■ Etat clinique et mortalité

Tableau 12. Etat clinique en fonction de l'année de primocolonisation (N=101 dont 77 documentés)

Année de primocolonisation	Total des cas	Etat clinique documenté	Patients vivants au 31 décembre 2015 (N=77)		Patients décédés au cours de 2015 (N=0)
			Stable	Détérioration	Décès
Total	101	76 (75.2 %)	55 (72.4 %)	21 (27.6 %)	0 (0.0%)
Antérieure à 2000	13	9 (69.2 %)	5 (55.6 %)	4 (44.4 %)	
2000 à 2004	19	14 (73.7 %)	11 (78.6 %)	3 (21.4 %)	
2005 à 2009	20	17 (85.0 %)	11 (64.7 %)	6 (35.3 %)	
2010 à 2015	49	36 (73.5 %)	28 (77.8 %)	8 (22.2 %)	

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Aucune septicémie ni syndrome cepacia n'ont été rapportés en 2015.

2. Colonisations par d'autres espèces résistantes à la colistine

Bien qu'une proportion importante des souches soient sensibles à la colistine, les *Cupriavidus* sont inclus dans l'enquête en raison de leur proximité avec les *Ralstonia*.

■ Prévalence et incidence

Pour ces bactéries, la confrontation avec les données saisies dans le Registre a permis de détecter quelques cas non déclarés à l'Observatoire (2 *Inquilinus limosus*, 2 *Cupriavidus sp.*).

Tableau 13. Cas de colonisation par *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus limosus*, *Pandoraea spp.* et *Ralstonia / Cupriavidus spp.*

	<i>Burkholderia gladioli</i>	<i>Inquilinus limosus</i>	<i>Pandoraea spp.</i>	<i>Ralstonia / Cupriavidus spp.</i>
Total des cas	19	15	11	8
- dont nouveaux cas	3	3	4	7
- dont souche reçue	17	8	8	6
Prévalence (pour 100 patients)	0.29	0.23	0.17	0.12
Incidence (pour 100 patients)	0.05	0.05	0.06	0.11

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

L'exhaustivité de l'analyse des souches est incomplète, en particulier pour *Inquilinus limosus*, dont on peut cependant considérer que l'identification ne pose pas de problème majeur en raison de la meilleure connaissance de cette bactérie, très caractéristique, et grâce à la généralisation de la spectrométrie de masse.

Parmi les 8 souches de *Pandoraea* analysées, 5 appartiennent à l'espèce *P. pulmonicola* dont 4 de même génotype impliquées dans une épidémie, et 3 à l'espèce *P. sputorum*.

Parmi les 6 souches de *Ralstonia / Cupriavidus* analysées, on trouve 1 *Ralstonia pickettii*, 2 *Cupriavidus pauculus*, 2 *Cupriavidus respiraculi*, et 1 *Cupriavidus sp.*

Il est à noter qu'une souche de *Burkholderia pseudomallei* a été isolée en 2015 chez un patient de 7 ans atteint de mucoviscidose. Cette espèce n'appartient pas au complexe cepacia. Elle est responsable de la mélioïdose, infection polymorphe à prédominance pulmonaire rencontrée dans les régions tropicales et subtropicales, en particulier en Asie du Sud-Est, chez des sujets non atteints de mucoviscidose. La colonisation par cette espèce des patients atteints de mucoviscidose est exceptionnelle et a surtout été décrite en Australie, ou en Europe à la suite de séjours en zone d'endémie (ce qui a été le cas de ce patient qui a voyagé en Thaïlande).

2. Colonisations par d'autres espèces résistantes à la colistine

Tableau 14. Caractéristiques de la population colonisée par *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus limosus*, *Pandoraea spp.* et *Ralstonia / Cupriavidus spp.*

Caractéristiques	Population colonisée à			
	<i>Burkholderia gladioli</i>	<i>Inquilinus limosus</i>	<i>Pandoraea spp.</i>	<i>Ralstonia / Cupriavidus spp.</i>
Age				
Enfants (moins de 18 ans)	9 (47.4 %)	9 (60.0 %)	3 (27.3 %)	5 (62.5 %)
Adultes (18 ans et plus)	10 (52.6 %)	6 (40.0 %)	8 (72.7 %)	3 (37.5 %)
Age moyen (années)	18.6	18.4	25.8	17.6
Age médian (années)	18.0	17.9	20.6	14.5
Extrêmes (années)	4.4 - 36.2	5.9 - 36.1	13.6 - 47.9	6.2 - 35.1
Sexe				
Hommes	12	10	9	3
Femmes	7	5	2	5
Age à la primocolonisation				
Age moyen (années)	14.1	14.6	22.9	16.4
Age médian (années)	14.0	12.0	18.0	13.5
Extrêmes (années)	3 - 34	4 - 34	13 - 46	6 - 35

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Les différences d'âge médian à la primocolonisation observées ne sont pas statistiquement significatives.

■ Chronicité de la colonisation

Tableau 15. Evaluation de la chronicité de la colonisation

La chronicité de la colonisation a été évaluée chez les patients dont la primocolonisation était antérieure à 2015.

	<i>Burkholderia gladioli</i>	<i>Inquilinus limosus</i>	<i>Pandoraea spp.</i>	<i>Ralstonia / Cupriavidus spp.</i>
Nombre de patients (%)				
Patients primocolonisés avant 2015	16	12	7	1
Ayant eu au moins 4 ECBC en 2015	11 (68.8 %)	7 (58.3 %)	4 (57.1 %)	0 (0.0 %)
et dont le nombre d'expectorations positives est documenté en 2015	10 (62.5 %)	6 (50.0 %)	3 (42.9 %)	0 (0.0 %)
Patients colonisés chroniques*	8 (80.0 %)	3 (50.0 %)	3 (100.0 %)	0 (0.0 %)

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

*Colonisation chronique : plus de 50% des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements pendant cette période).

En raison des petits effectifs pour *Pandoraea spp.* et *Ralstonia / Cupriavidus spp.*, les résultats obtenus sont à interpréter avec précaution.

2. Colonisations par d'autres espèces résistantes à la colistine

■ Etat clinique et mortalité

Tableau 16. Etat clinique

	Total des cas	Etat clinique documenté	Stable	Détérioration	Décès
<i>Burkholderia gladioli</i>	19	12 (63.2 %)	10 (83.3 %)	2 (16.7 %)	0
<i>Inquilinus limosus</i>	15	6 (40.0 %)	5 (83.3 %)	1 (16.7 %)	0
<i>Pandoraea spp.</i>	11	7 (63.6 %)	7 (100.0 %)		0
<i>Ralstonia / Cupriavidus spp.</i>	8	5 (62.5 %)	5 (100.0 %)		0

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose



3. Transplantations pulmonaires : bilan 2003-2015

Ont été inclus les patients présentant une colonisation chronique par *Burkholderia* ou bactéries apparentées et transplantés pendant la période 2003-2015 (N=64). Le suivi des patients tient compte des données déjà disponibles pour l'année 2016.

Les médianes ont été calculées pour les effectifs ≥ 5 patients, et les quartiles (Q1-Q3, 25^{ème} et 75^{ème} percentiles) ont été calculés pour les effectifs ≥ 10 patients.

Tableau 17. Transplantations pulmonaires 2003-2015 : caractéristiques de la population

Espèce	N	Âge lors de la greffe (années) Moyenne \pm SD (étendue) Médiane (Q1-Q3)	Âge lors de la primocolonisation (années) Moyenne \pm SD (étendue) Médiane (Q1-Q3)	Délai entre greffe et primocolonisation (années) Moyenne \pm SD (étendue) Médiane (Q1-Q3)
<i>B. multivorans</i>	26	26\pm7.6 (14.2-42) 24.9 (21.7-29.3)	18.5\pm8.1 (4-40) 18 (13-23)	7.5\pm5.4 (<1-18) 8 (2-11)
<i>B. cenocepacia</i>	16	24.7\pm4.9 (12.6-33.6) 25 (22.1-26.5)	16.7\pm5.1 (6-25) 16 (13.5-21)	8.1\pm5.6 (<1-18) 7.5 (3.5-12)
<i>B. vietnamiensis</i>	3	20.7\pm3.1 (17.5-23.6)	15.7\pm2.5 (13-18)	4.7\pm3.5 (1-8)
<i>B. dolosa</i>	1	27.7	19.0	9.0
<i>B. pyrrocinia</i>	1	24.6	14.0	11.0
<i>B. cepacia</i>	1	35.4	35.0	0.0
Total Bcc	48	25.4\pm6.6 (12.6-42) 24.9 (21.6-28.4)	18\pm7.1 (4-40) 18 (13-22)	7.4\pm5.3 (<1-18) 7.5 (2-11.5)
<i>B. gladioli</i>	4	24.8\pm7.4 (17.7-35.2)	15.8\pm9.9 (7-30)	9.5\pm2.4 (6-11)
<i>B. thailandensis</i>	1	26.1	22.0	4.0
Total Burkholderia	53	25.4\pm6.5 (12.6-42) 24.9 (21.7-28.2)	17.9\pm7.2 (4-40) 18 (13-22)	7.5\pm5.1 (<1-18) 8 (2-11)
<i>Inquilinus limosus</i>	2	27\pm11.4 (18.9-35.1)	18\pm11.3 (10-26)	9.5\pm0.7 (9-10)
<i>Pandoraea pulmonicola</i>	4	29\pm10.8 (21-43.9)	26\pm10.1 (18-39)	3\pm1.6 (1-5)
<i>Ralstonia mannitolilytica</i>	5	22.2\pm3.2 (19.5-27.6) 21.6	16.6\pm4.5 (10-22) 17.0	5.6\pm4.4 (1-12) 6.0

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Quarante-huit patients (20 de sexe féminin et 28 de sexe masculin) étaient colonisés par une espèce du complexe *cepacia* (Bcc), 4 par *Burkholderia gladioli* et 1 par *Burkholderia thailandensis*.

Les patients colonisés par *Burkholderia* (N=53) étaient âgés en moyenne de 25.4 ans lors de la greffe (extrêmes 12.6-42 ans). L'âge moyen lors de la greffe chez ces patients était significativement inférieur à celui des patients non colonisés par *Burkholderia* (906 patients, âge moyen lors de la greffe : 28.0 ans, extrêmes 0.8-61.2 ans, p=0.0028) greffés pendant la même période.

3. Transplantations pulmonaires : bilan 2003-2015

Tableau 18. Transplantations pulmonaires 2003-2015 : évolution clinique

Espèce	N	Septicémies (dont <3 M après greffe)	Patients décédés					Patients vivants		
			N	<6 M post- greffe	6-24 M post- greffe	24 M- 5 ans post- greffe	>5ans post- greffe	Délai post- greffe (mois) Moyenne±SD (étendue) Médiane (Q1-Q3)	N	Délai de suivi post-greffe (mois) Moyenne±SD (étendue) Médiane (Q1-Q3)
<i>B. multivorans</i>	26	4 (3)	9	2	3	3	1	32.4±37.8 (<1-123) 20.0 14.8±32.6 (<1-104) 2 (0-3)	17	65.9±28.5 (20.5-132) 61 (50.9-82.6) 75.2±38.6 (37.2-128.2) 80.1
<i>B. cenocepacia</i>	16	8 (8)	11	9	0	1	1	4±4.2 (1-7)	5	96.9
<i>B. vietnamiensis</i>	3	1 (1)	2	1	1	0	0	<1	0	-
<i>B. dolosa</i>	1	0	1	1	0	0	0	<1	0	-
<i>B. pyrrocinia</i>	1	0	1	1	0	0	0	2.0	0	-
<i>B. cepacia</i>	1	0	1	1	0	0	0		0	-
Total Bcc	48	13 (12)	25	15	4	4	2	18.6±32.5 (<1-123) 2 (<1-20)	23	69.2±30.2 (20.5-132) 67.2 (49.3-92.3)
<i>B. gladioli</i>	4	2 (1)	3	1	1	1	0	23.7±26.5 (5-54)	1	45.7
<i>B. thailandensis</i>	1	1 (0)	1	0	0	1	0	55.0	0	-
Total Burkholderia	53	16 (13)	29	16	5	6	2	20.4±31.7 (<1-123) 3 (1-39)	24	68.2±29.9 (20.5-132) 64.1 (47.5-87.6)
<i>Inquilinus limosus</i>	2	0	1	0	0	1	0	28.0	1	47.9
<i>Pandoraea pulmonicola</i>	4	1 (1)	3	2	0	1	0	8.7±14.2 (<1-25)	1	59.6
<i>Ralstonia mannitolilytica</i>	5	1 (1)	2	1	0	1*	0	-	3	114.6±40.4 (68-140.9)

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

*décès accidentel (le délai moyen de décès n'a en conséquence pas été calculé).



3. Transplantations pulmonaires : bilan 2003–2015

Seize septicémies ont été observées parmi les 53 patients colonisés par *Burkholderia*, dont 13 sont survenues pendant la période per-opératoire ou moins de 3 mois après la greffe, et 3 plus d'un an après la greffe.

Le nombre de septicémies précoces est plus important chez les patients colonisés par *B. cenocepacia* que chez ceux colonisés par *B. multivorans* (8/16 versus 3/26, $p=0.0105$), de même que les décès dans les 6 mois suivant la transplantation (9/16 versus 2/26, $p=0.0216$).

Quatre des 6 patients colonisés par d'autres espèces du Bcc sont également décédés dans les 6 mois, ainsi qu'un des 4 patients colonisés par *B. gladioli*.

Par ailleurs, 11 patients colonisés par d'autres espèces résistantes à la colistine ont également bénéficié d'une transplantation. Une septicémie per-opératoire a été observée chez 1/4 patients colonisés par *Pandoraea pulmonicola* et 1/5 patients colonisés par *Ralstonia mannitolylitica*.

Vingt-neuf des 64 patients sont vivants, avec une durée de suivi s'étalant entre 20 et 140 mois.

4. Synthèse des données

Tableau 19. Synthèse des données 2015

	2015
REPRESENTATIVITE DE L'ENQUETE	
- Centres de soins	46
<i>dont CRCM</i>	43
COLONISATIONS PAR BURKHOLDERIA COMPLEXE CEPACIA (BCC)	
- Centres Bcc positifs	38
<u>Prévalence et incidence</u>	
- Cas déclarés / Cas documentés par l'analyse de la souche	104 / 101
- Nouveaux cas / Cas documentés par l'analyse de la souche	13 / 11
- Prévalence (pour 100 patients)	1.5
- Incidence (pour 100 patients)	0.17
<u>Caractéristiques de la population</u>	
- Patients âgés de 18 ans ou plus (en %)	77.2
- Rapport de masculinité	140
- Age moyen des patients lors de la primocolonisation, en années (extrêmes)	17.4 (0 - 53)
<u>Distribution des espèces du Bcc (en %)</u>	
- <i>B. multivorans</i>	57.4
- <i>B. cenocepacia</i>	26.7
- <i>B. cepacia</i>	1.0
- <i>B. stabilis</i>	3.0
- <i>B. vietnamiensis</i>	3.0
- <i>B. dolosa</i>	1.0
- <i>B. contaminans</i>	2.0
- Bcc6	4.0
- Autre espèce du Bcc	2.0
- Proportion de génotypes épidémiques (en %)	30.7
<u>Chronicité</u>	
- Patients colonisés chroniques par Bcc (%)	90.4
<u>Etat clinique et mortalité</u>	
- Septicémies dans l'année (nombre)	0
- Décès dans l'année (nombre)	0
- Etat jugé stable (%)	72.7
COLONISATIONS PAR D'AUTRES ESPECES RESISTANTES A LA COLISTINE	
- <i>Burkholderia gladioli</i> (nombre)	19
- <i>Inquilinus limosus</i> (nombre)	15
- <i>Pandoraea spp.</i> (nombre)	11
- <i>Ralstonia/Cupriavidus spp.</i> (nombre)	8

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

5. Remerciements

Nous tenons à remercier les correspondants des Centres qui nous ont communiqué leurs données pour l'enquête 2015 :

Tableau 20. Liste des CRCM

CRCM	Correspondant (s)
CRCM Pédiatriques	
AMIENS Picardie CHU Sud	Dr Rames
BORDEAUX Groupe Pellegrin Hôpital d'Enfants	Pr Fayon, Dr Bruneaux
GRENOBLE Hôpital de la Tronche Pédiatrie	Dr Pin
LILLE Hôpital Jeanne de Flandres Pédiatrie	Dr Wizla
LYON Hôpital Mère-Enfant / Groupé Hosp. Est	Pr Reix, Dr Vrielynck, Dr Doléans-Jordheim
MARSEILLE Hôpital La Timone	Dr Stremier
NANCY Hôpital d'Enfants	Dr Derelle
NANTES Hôpital Mère-Enfant	Dr David
PARIS Hôpital Necker	Pr Sermet, Dr Ferroni
PARIS Hôpital Robert Debré	Dr Gérardin
RENNES-ST BRIEUC Pédiatrie	Dr Deneuve
ST DENIS DE LA REUNION Hôpital d'Enfants	Dr Dumonceaux, Dr Tasset, S. Hoareau
TOULOUSE Hôpital des Enfants	Dr Brémont
TOURS Hôpital de Clocheville Pédiatrie	Dr Cosson, Dr Marchand
VERSAILLES Hôpital André Mignot	S. Le Jallé
CRCM Adultes	
BORDEAUX-PESSAC Groupe Sud Hospitalier	Dr. Floch
GRENOBLE Hôpital de la Tronche Pneumologie	Dr Quetant
LILLE Hôpital Calmette Pneumologie	Dr Prévotat
LYON SUD Centre Hospitalier	Dr Nové-Josserand
MARSEILLE Hôpital Nord	Dr Dufeu
NANCY Hôpital de Brabois Pneumologie	Dr Billon
NANTES Hôpital Laënnec	Dr Haloun, coordination IDE, Dr Caillon
PARIS Hôpital Cochin	Dr Hubert, Dr Loubinoux
RENNES Hôpital Pontchaillou Pneumologie	Dr Belleguic
SURESNES Hôpital Foch	Dr Grenet
TOULOUSE Hôpital Larrey Pneumologie	Dr Murriss
TOURS Hôpital Bretonneau Pneumologie	Dr Henriët-Gerolt
CRCM Mixtes	
ANGERS - LE MANS	Pr Urban, Dr Hubault
BESANCON Adultes et Pédiatrie	Dr Dalphin M-L., Dr Richaud-Thiriez, Dr Potron
CAEN Adultes et Pédiatrie	Dr Laurans
CLERMONT FERRAND CHU d'Estaing	Dr Heraud, Dr Montcouquiol
CRETEIL Centre Hospitalier Intercommunal	Dr Remus, Dr Bassinet
DIJON Hôpital d'Enfants du Bocage	Dr Fanton, Pr Huet
GIENS Hôpital Renée Sabran	Dr Vallier
LIMOGES Hôpital Mère/Enfant	Dr Languepin, Dr Dupuy-Grasset
MONTPELLIER Hôpital Arnaud de Villeneuve	Dr Chiron
NICE CHU Lenval - Hôpital Pasteur	Dr Leroy
REIMS American Memorial Hospital	Dr Ravoninjatovo, Dr Abely, Dr Bessaci
ROSCOFF Centre de Perharidy	Dr Ramel, Dr Le Bihan
ROUEN Adultes et Pédiatrie	B. Masseline
ST PIERRE DE LA REUNION Groupe Hosp. Sud	Dr Huchot, A Begue, Dr Picot
STRASBOURG Adultes et Pédiatrie	C. Pfrimmer, Dr Weiss
VANNES-LORIENT	Dr Hugué, Dr Mousset, Dr Vigneron

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose



5. Remerciements

Tableau 21. Liste des centres (hors CRCM)

Centre	Correspondant (s)
Centres Pédiatriques	
COLMAR CHG Louis Pasteur Pédiatrie	Dr Kretz
Centres Mixtes	
ST NAZAIRE Centre Hospitalier	Dr Marty
POITIERS Hôpital La Milétrie	Dr Gambert

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

5. Remerciements

Nous tenons à remercier également les biologistes qui nous ont adressé des isolats en 2015 :

Tableau 22. Liste des biologistes

Ville	Biologiste(s)
Amiens	Dr Hamdad, Dr Decroix
Bordeaux	Pr Lehours, Dr Peuchant
Brest/Roscoff	Dr Hery-Arnaud, Dr Fangous, Dr Tandé
Créteil	Dr Aberrane
Lille	Dr Wallet
Lorient	Dr Prades
Lyon	Dr Doléans-Jordheim, Dr de Montclos
Montpellier	Pr Marchandin
Nancy	Dr Hadou
Nantes	Dr Caillon
Orléans/Tours	Dr Poisson
Paris Necker	Dr Guet-Revillet, Agnès Ferroni
Paris Robert-Debré	Dr Mariani, Dr Bidet
Paris Trousseau	Dr Moissenet
Rennes	Dr Piau-Couapel, Pr Gougeon, Dr Leyer, Dr Cornillet
Saint-Denis Reunion	Dr Belmonte, Dr Traversier
Saint-Pierre Reunion	Dr Picot, Dr Hoarau
Strasbourg	Dr Murbach, Dr De Martino, Dr Menard
Suresnes	Dr Cardot-Martin
Toulon/Giens	Dr Sansot
Toulouse	Dr Segonds
Tours	Dr De Gialluly
Vannes	Dr Pouedras
Versailles	Dr Pangon

Observatoire cepacia 2015 / Registre français de la mucoviscidose

Observatoire Cepacia

Laboratoire de Bactériologie - Hygiène, Institut Fédératif de Biologie

Hôpital Purpan

31059 TOULOUSE Cedex 09



Laboratoire de Bactériologie - Hygiène

Hôpital Jean - Minjoz

25030 BESANCON



Vaincre la Mucoviscidose

181, rue de Tolbiac - Paris 13^e

Téléphone : 01 40 78 91 95 - Télécopie : 01 45 80 86 44

www.vaincrelamuco.org

