

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Infection respiratoire à *Achromobacter* species dans la mucoviscidose chez
les enfants suivis au CHU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2020 à 18h
au Pôle Recherche

par Camille CISTERNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Caroline THUMERELLE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ABPA	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
CERIM	Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
ECBC	Examen cyto bactériologique des crachats
IMC	Indice de masse corporelle
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VNI	Ventilation non invasive
SASM	Staphylococcus aureus sensible à la méticilline
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

Table des matières

Résumé.....	12
Introduction	13
Matériel et méthodes	15
I. Descriptif de l'étude	15
II. Méthodes de sélection	15
III. Mesure des variables	16
A. Recueil des données.....	16
B. Définitions des variables	16
1. Données anamnestiques phénotypiques et génétiques.....	16
2. Données temporelles.....	18
3. Evolution de la fonction respiratoire et nutritionnelle	18
4. Comparaison des groupes	19
IV. Analyse des données	19
V. Stratégie d'analyse	20
Résultats	21
I. Population étudiée	21
II. Caractéristiques de la population	22
III. Comparaison des groupes cas/témoin	24
A. Caractéristiques générales	24
B. Profil évolutif.....	26
1. Evolution du VEMS.....	26
2. Evolution des autres critères	27
IV. Comparaison des enfants ayant une infection chronique par rapport aux appariés et aux infections intermittentes	31
A. Comparaison cas chroniques et témoins appariés	31
B. Comparaison du groupe cas chroniques et cas intermittents.....	34
Discussion	35
Conclusion	41
Références bibliographiques.....	42
Annexes.....	45
Annexe 1 : Extrait du Registre français de la mucoviscidose 2017.....	45
Annexe 2 : Fiche de recueil	46

RESUME

Contexte : L'infection respiratoire à *Achromobacter* species chez les patients atteints de mucoviscidose est de plus en plus fréquente. L'impact de ce germe sur l'aggravation de la maladie reste controversé. Nous avons donc évalué le retentissement respiratoire à court et moyen terme de cette infection.

Méthode : Etude cas-témoin observationnelle rétrospective monocentrique au CRCM pédiatrique de Lille. Nous avons inclus 20 patients dont au moins un des examens cytobactériologiques des crachats était positif à *Achromobacter* species, de 2014 à 2018. La sélection des témoins était réalisée grâce à un appariement sur le sexe, l'âge et le portage de *Pseudomonas aeruginosa*. Nous relevions les données anamnestiques, le statut respiratoire (VEMS : volume expiratoire maximal seconde, exacerbations annuelles, co-infections) et l'IMC (indice de masse corporelle) un an avant, et jusqu'à 5 ans après l'infection.

Résultats : La prévalence de l'infection à *Achromobacter* était de 13 % sur notre CRCM pédiatrique. La chronicisation de l'infection touchait 45 % de la population infectée. Une perte de 29,5 % du VEMS médian chez les cas était constatée à cinq ans de l'infection contre 9 % chez les témoins ($p=0,01$). Cette diminution était d'autant plus importante chez les cas chroniques avec un VEMS significativement plus bas à un an de 45 % comparativement aux témoins ($p=0,004$) et de 22 % comparativement aux cas intermittents ($p=0,04$). Dans le groupe chronique, trois enfants avaient au cours du suivi une transplantation pulmonaire et six avaient un soutien ventilatoire ou une oxygénothérapie longue durée.

Conclusion : Notre étude est favorable à une aggravation induite par l'infection à *Achromobacter* species d'autant plus marquée lorsqu'elle est chronique, chez les enfants atteints de mucoviscidose.

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une des maladies génétiques graves de l'enfant les plus fréquentes en France dans les populations caucasiennes. Le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Lille est l'un des 51 centres de soins français (1). Le Nord-Pas-de-Calais est une des régions où la prévalence de la mucoviscidose est la plus élevée celle-ci se situe entre 12 et 17/100 000 habitants (Annexe 1). La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive par le biais d'une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Depuis 2002, un dépistage en période néonatale est systématique.

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic de la maladie, puisqu'elle est responsable de la majorité des décès dans la mucoviscidose (2, 3). Les mutations de la protéine CFTR sont responsables de perturbations des échanges ioniques, entraînant une augmentation de la viscosité du mucus, au niveau de l'épithélium respiratoire. Cette viscosité favorise l'accumulation et la fixation des bactéries aux mucines. Par ce biais là les infections respiratoires chez ces patients sont précoces et ont tendance à se chroniciser s'associant à une réaction inflammatoire intense. Ces éléments concourent à des lésions bronchiques progressives et permanentes.

De nombreux pathogènes trouvent un terrain propice à leur développement dans les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose. Les germes les plus fréquemment impliqués sont : *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae* et le *Pseudomonas aeruginosa*. Depuis plusieurs années, on voit l'augmentation de la prévalence d'autres agents pathogènes comme les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia*, le *Stenotrophomonas maltophilia* et l'*Achromobacter xylosoxidans* (4). Le rôle délétère de l'infection chronique à *Pseudomonas*

aeruginosa et *Burkholderia cepacia* est clairement (5, 6, 7). Les conséquences de l'infection à *Achromobacter* restent débattues.

En France, la prévalence de l'infection d'*Achromobacter xylosoxidans*, objectivée dans les expectorations des patients atteints de mucoviscidose, est passée de 4,7 % en 2007 à 6,6 % en 2017 (1). L'*Achromobacter xylosoxidans* est un bacille Gram négatif, non fermentaire, aérobic stricte, présent dans les sols et dans l'eau. Cette bactérie est naturellement résistante à de nombreux antibiotiques (tous les aminoglycosides, toutes les céphalosporines hormis la ceftazidime, certaines quinolones) et développe facilement des résistances acquises (8, 9).

Après le constat d'une augmentation des infections respiratoires à *Achromobacter* sur le CRCM pédiatrique de Lille, nous avons analysé les données de ces patients pour déterminer si cette infection était délétère dans l'évolution de la mucoviscidose. Nous avons également étudié s'il existait des facteurs favorisant cette infection.

MATERIEL ET METHODES

I. Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoin, rétrospective, observationnelle, et monocentrique menée au CRCM (centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose) pédiatrique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille.

L'objectif principal était d'évaluer le devenir respiratoire des patients atteints de mucoviscidose après une infection respiratoire à *Achromobacter* species comparativement aux patients naïfs de toute infection.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'évolution nutritionnelle et de dégager d'éventuels facteurs favorisant l'infection à *Achromobacter*.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration d'un traitement informatique à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

II. Méthodes de sélection

Nous avons sélectionné pour les cas, les patients âgés d'au moins 6 mois à 22 ans au 31/12/2019, à partir des dossiers informatiques du CRCM pédiatrique de Lille et de l'ensemble des résultats bactériologiques de 2014 à 2018.

Pour la population avec infection à *Achromobacter*, les critères d'inclusion étaient l'existence d'au moins un examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC) positif à *Achromobacter* species, sur la période précédemment citée.

Pour la population témoin, nous avons sélectionné sur notre cohorte, les enfants libres de toute infection à *Achromobacter* sur la même période. L'appariement avec la population atteinte était fait sur le sexe, l'âge et le portage chronique de *Pseudomonas aeruginosa*. Un témoin par

cas index était sélectionné.

Les critères d'exclusion étaient :

- l'existence d'une comorbidité neurologique à type de présence d'une chromosopathie ou d'encéphalopathie,
- données disponibles insuffisantes de 2014 à 2018 pour l'analyse.

III. Mesure des variables

A. Recueil des données

Les données étaient recueillies par un seul médecin sur une fiche anonymisée comprenant un numéro d'identification propre à chaque patient ainsi qu'un numéro d'appariement (Annexe 2). La sélection des cas était réalisée à partir des données récapitulatives informatisées du laboratoire de bactériologie du CHU de Lille (Dr Frédéric Wallet). Les autres informations étaient obtenues par l'étude des dossiers médicaux informatiques et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

B. Définitions des variables

1. Données anamnestiques phénotypiques et génétiques

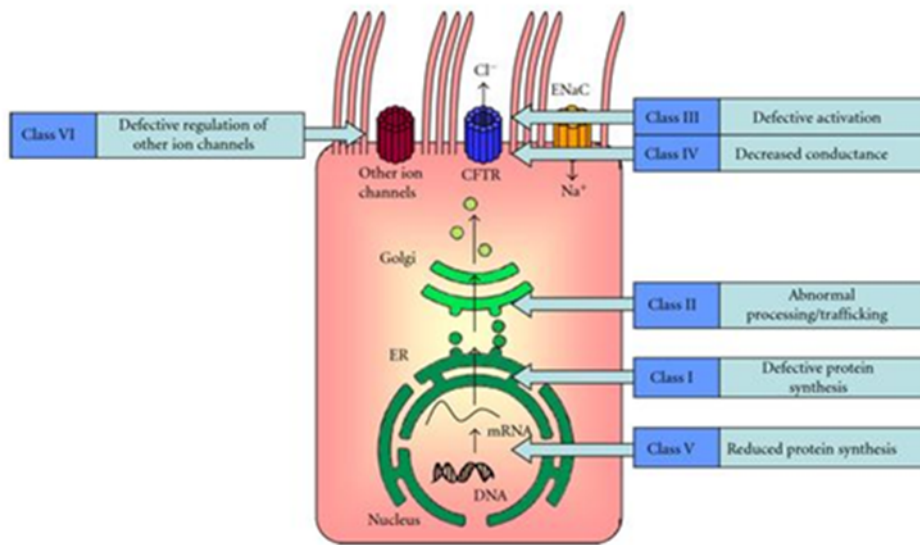
Nous relevions les données suivantes : âge au moment du recueil ; sexe ; âge au diagnostic de la mucoviscidose et au moment de la première colonisation par *Achromobacter* ; classe de la mutation génétique et bassin de vie.

Pour chaque patient, nous notions s'il existait ou non : une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) ; un diabète ; une atteinte hépatique.

Conformément à la classification actuelle, les mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) étaient réparties en 6 classes en fonction du mécanisme moléculaire d'altération de la synthèse, du transport ou de la fonction de la protéine (Figure 1) (10).

Le diabète était défini par un traitement au long cours par insulinothérapie ou antidiabétiques oraux.

L'atteinte hépatique était définie devant des perturbations biologiques, échographiques et de fibrosan.



Classe I : Absence de synthèse	Classe II : Blocage maturation	Classe III : Blocage régulation	Classe IV : Conductance altérée	Classe V : Synthèse réduite	Classe VI : Stabilité réduite
Pas de synthèse de la protéine (absence de transcription de l'ADN par mutation "non-sens")	Mauvaise construction de la protéine (destruction rapide)	Protéine en position membranaire mais absence d'ouverture (mutation "Gating")	Mauvais fonctionnement du canal membranaire	Synthèse d'une protéine normale en quantité réduite	Synthèse d'une protéine normale instable, limitant le passage du chlore
G542X, R553X,...	F508del, N1303K,...	G551D,...	R117H,...	2789+5G->A ...	4326delITC,...
Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR peu altérée	Fonction CFTR peu altérée	Fonction CFTR peu altérée
Insuffisance pancréatique exocrine	Insuffisance pancréatique exocrine	Insuffisance pancréatique exocrine	Suffisance pancréatique	Suffisance pancréatique	Suffisance pancréatique

Figure 1 : Classes de mutations génétiques dans la mucoviscidose

D'après Reeves (Scientific World Journal 2012) (11)

Adapté d'Allen (Drugs Today 1999) (12)

2. Données temporelles

Nous définissions trois temps pour le recueil de données.

Le temps T0 correspondait à l'année précédant, le temps T1 à l'année suivant et le temps T5 à la cinquième année suivant l'infection à *Achromobacter* species. L'âge d'appariement avec le témoin correspondait au premier ECBC positif à *Achromobacter*.

3. Evolution de la fonction respiratoire et nutritionnelle

Pour chaque patient et à chaque temps, nous relevions le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) ; le nombre d'exacerbations durant l'année (cures d'antibiothérapies intraveineuses et/ou hospitalisations) ; les résultats de l'examen cytbactériologique des crachats (ECBC) en notant la présence d'une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) et à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ; la présence d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ; le traitement au long cours par antibiothérapie inhalée ou intraveineuse ; la nécessité d'un support respiratoire (oxygénothérapie continue, ventilation non invasive).

L'évolution nutritionnelle des patients était évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC), qui était relevé aux trois temps.

Pour chaque patient, nous notions s'il existait une polypose naso-sinusienne ou un antécédent de chirurgie pour polypose.

La mesure du VEMS pour les enfants de plus de 5 ans était réalisée selon les critères de recommandations et était exprimée en pourcentages des normes théoriques pour l'âge et la taille de l'enfant (13).

Les critères pour une infection chronique étaient ceux adoptés pour *Pseudomonas aeruginosa* (plus de 50 % des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois, avec au moins 4 prélèvements durant cette période) (14).

4. Comparaison des groupes

Nous définissons deux groupes selon que les patients étaient ou non naïfs de toutes infections à *Achromobacter* species.

Les cas infectés étaient comparés aux témoins sur les critères suivants à T0, T1 et T5 : VEMS, IMC, co-infections bactériennes et nombre d'exacerbations annuelles.

Outre le VEMS, la gravité de l'atteinte respiratoire était également appréciée par la nécessité d'une transplantation pulmonaire, d'une ventilation non invasive (VNI) et/ou d'une oxygénothérapie au long cours et la nécessité d'une antibiothérapie intraveineuse continue.

IV. Analyse des données

L'analyse statistique était menée dans le Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale (CERIM) du CHU de Lille (Maeva Kyheng).

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons étaient réalisées lorsque les effectifs étaient supérieurs à 8.

Les patients du groupe cas ont été appariés avec des patients du groupe témoin (1:1) sur les variables suivantes : l'âge, le genre, et le portage chronique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les caractéristiques des patients ont été comparées à l'aide d'un test de Student pour échantillon apparié pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des évolutions de la fonction respiratoire et nutritionnelle au cours du temps entre les cas et les témoins ont été analysées à l'aide de modèles de régressions logistiques mixtes pour les paramètres binaires ou à l'aide de modèles linéaires mixtes pour les paramètres quantitatifs avec comme effets fixes : le temps (T0, T1 et T5), le groupe (cas ou

témoins) et une interaction entre le temps et le groupe, et deux effets aléatoires : un effet aléatoire patient pour tenir compte de la corrélation au sein de chaque patient (données répétées) et un effet aléatoire bloc pour tenir compte de l'appariement. La normalité des résidus a été vérifiée pour tester l'adéquation du modèle linéaire mixte.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. On a utilisé un logiciel statistique SAS (version 9.4) pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

V. Stratégie d'analyse

Nous procédions en 3 étapes :

1. Description des caractéristiques générales de la population
2. Comparaison cas/témoin et évolution de T0 à T5
3. Comparaison cas chroniques/témoins appariés et cas chroniques/cas intermittents

RESULTATS

I. Population étudiée

Le diagramme de flux des patients est représenté dans la figure 2. Cent-quatre-vingt-douze patients étaient suivis au CRCM pédiatrique de Lille durant la période étudiée. Trente-huit patients n'étaient pas analysés pour données manquantes. Quarante patients étaient inclus dans notre analyse. Vingt patients étaient inclus dans notre groupe de cas. La fréquence de l'infection à *Achromobacter* était donc de 13 % sur les 154 enfants pour lesquels nous disposions d'informations bactériologiques.

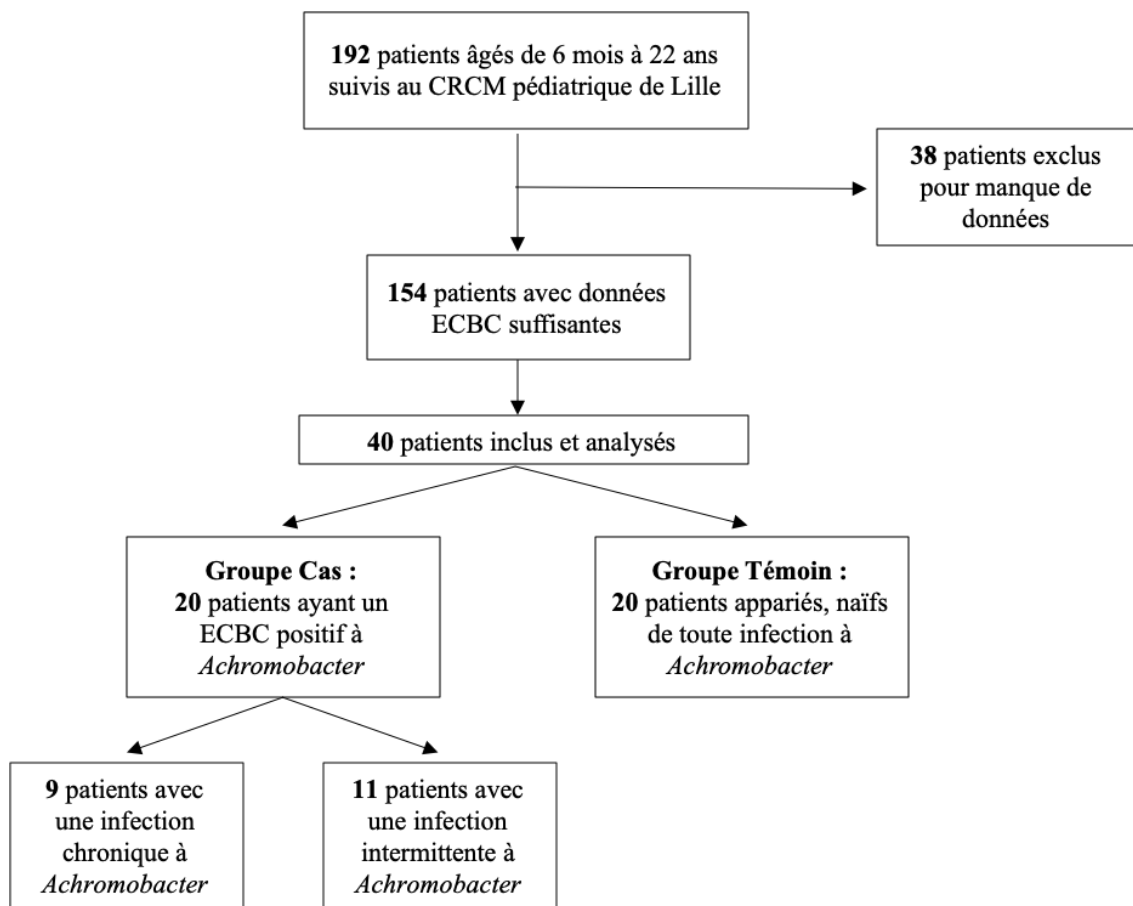


Figure 2 : Diagramme de flux

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats

II. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population figurent dans le tableau 1.

Le sexe ratio (fille/garçon) était de 0,55. L'âge médian de première infection est de 9,5 ans [7 - 14]. Les bassins de vie étaient répartis de manière équilibrée (30 % sur la Métropole lilloise, 20 % pour le Littoral, 20 % dans l'Artois et 30 % dans le Hainaut). Les mutations génétiques étaient de classe II pour 60 % des patients, de classe I pour 37,5 %, les autres types de mutations représentés 2,5 % de notre population. Le diagnostic était périnatal pour 26 patients (65 %). Une insuffisance pancréatique exocrine était présente chez tous les patients. Au cours du suivi nous relevions, une atteinte hépatique chez 8 patients (20 %), un diabète chez 7 patients (17,5 %), une polypose naso-sinusienne chez 9 patients (22,5 %), et une aspergillose broncho-pulmonaire allergique chez 11 patients (27,5 %).

Parmi les 20 patients ayant eu une infection à *Achromobacter* les espèces retrouvées dans les ECBC se répartissaient comme suit : 18 *Achromobacter xylosoxidans*, 1 *Achromobacter insolitus* et 1 *Achromobacter piechaudii*. Les deux patients ayant une espèce différente d'*Achromobacter* avaient tous les deux une infection intermittente. Neuf patients avaient une infection chronique à *Achromobacter* (45 % de la population infectée). Deux enfants du groupe avec une infection chronique appartenaient à la même fratrie, leur contamination était espacée de 2 mois. Les autres bactéries associées au cours du suivi étaient *Pseudomonas aeruginosa* chez 16 patients (40 %), *SASM* chez 25 patients (62,5 %), et *SARM* chez 11 patients (27,5 %).

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population (n=40)

Sex ratio (filles/garçons)	0,55
Age médian de première infection [IQR]	9,5 [7 – 14]
Age au diagnostic de la mucoviscidose :	
Naissance, n (%)	26 (65)
≤ 2 ans, n (%)	10 (25)
> 2 ans, n (%)	4 (10)
Lieu de vie :	
Métropole, n (%)	12 (30)
Littoral, n (%)	8 (20)
Artois, n (%)	8 (20)
Hainaut, n (%)	12 (30)
Mutation :	
Classe I, n (%)	15 (37,5)
Classe II, n (%)	24 (60)
Autres classes, n (%)	1 (2,5)
Atteinte digestive :	
Insuffisance pancréatique exocrine, n (%)	40 (100)
Diabète, n (%)	7 (17,5)
Atteinte hépatique, n (%)	8 (20)
Infection à <i>Achromobacter</i> species, n (%)	
Infection chronique	9 (22,5)
Résultats ECBC :	
<i>SASM</i> , n (%)	25 (62,5)
<i>SARM</i> , n (%)	11 (27,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	16 (40)
ABPA, n (%)	11 (27,5)
Polypose naso-sinusienne, n (%)	9 (22,5)

IQR : interquartile ; n : nombre ; ECBC : examen cytobactériologique des crachats ; *SASM* et *SARM* : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique

III. Comparaison des groupes cas/témoin

A. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des groupes cas et témoin sont représentées dans le tableau 2.

La seule différence significative entre les 2 groupes concernait l'atteinte hépatique plus fréquente dans le groupe cas (7 patients dans le groupe cas contre 1 témoin).

Il n'y avait pas de différence, en termes de VEMS et d'IMC à T0, de localisation de bassin de vie, de classes de mutations, d'ABPA, de polypose naso-sinusienne et de co-infection respiratoire. Concernant le diabète, l'analyse ne pouvait être réalisée sur le faible effectif, il concernait 6 patients (30%) dans le groupe cas contre 1 témoin (5%).

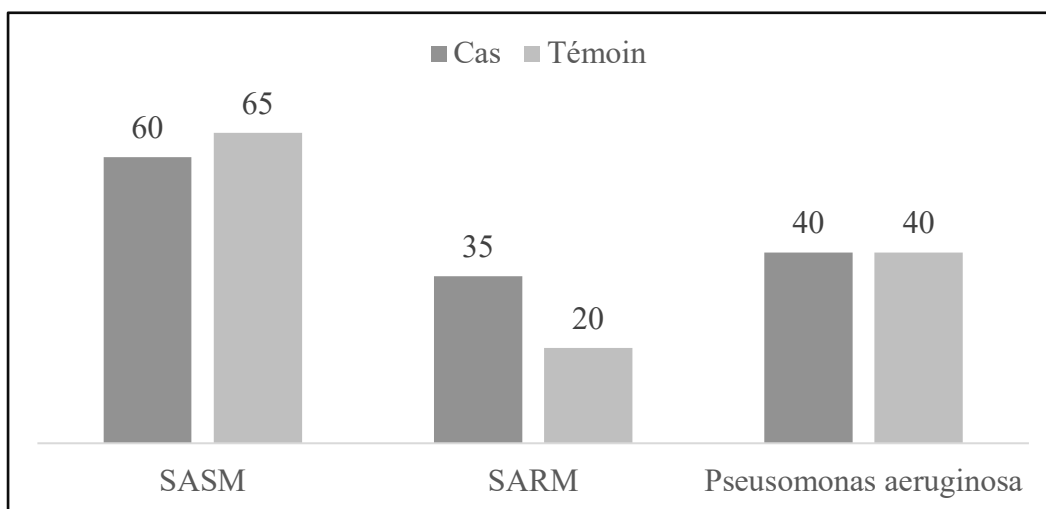


Figure 3 : Répartition des germes entre les groupes cas/témoin

SASM et SARM : Staphylococcus aureus sensible et résistant à la méticilline

Tableau 2 : Caractéristiques générales des groupes cas/témoin

	Groupe cas (n = 20)	Groupe témoin (n = 20)	p
Sex ratio (filles/garçons)	0,55	0,55	-
Age médian de première infection [IQR]	9,5 [7,5 – 14]	9,5 [7 – 14]	0,9
Age au diagnostic de la mucoviscidose :			
Naissance, n (%)	14 (70)	12 (60)	-
≤ 2 ans, n (%)	5 (25)	5 (25)	-
> 2 ans, n (%)	1 (5)	3 (15)	-
Lieu de vie :			
Métropole, n (%)	6 (30)	6 (30)	-
Littoral, n (%)	4 (20)	4 (20)	-
Artois, n (%)	4 (20)	4 (20)	-
Hainaut, n (%)	6 (30)	6 (30)	-
Mutation :			
Classe I, n (%)	7 (35)	8 (40)	-
Classe II, n (%)	13 (65)	11 (55)	-
Autres classes, n (%)	0 (0)	1 (5)	-
Atteinte digestive :			
Insuffisance pancréatique exocrine, n (%)	20 (100)	20 (100)	-
Diabète, n (%)	6 (30)	1 (5)	-
Atteinte hépatique, n (%)	7 (35)	1 (5)	0,046
Résultats ECBC :			
SASM, n (%)	12 (60)	13 (65)	0,75
SARM, n (%)	7 (35)	4 (20)	0,30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	8 (40)	8 (40)	1
VEMS T0 médian [IQR]	91 [72 - 102]	103 [85 - 108]	0,24
ABPA, n (%)	5 (25)	6 (30)	0,73
Polypose naso-sinusienne, n (%)	3 (15)	6 (30)	0,27
IMC T0 médian [IQR]	16 [15 -19]	16 [15,5 - 16,5]	0,37

IQR : interquartile ; n : nombre ; ECBC : examen cytobactériologique des crachats ; SASM et SARM : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; IMC : indice de masse corporelle

B. Profil évolutif

1. Evolution du VEMS

Le tableau 3 représente les données évolutives du VEMS des deux groupes.

Nous pouvions utiliser les données des 38 patients à T1, et de 20 patients à T5 de l'infection. Concernant le VEMS à T0 et T1, deux enfants étaient trop jeunes pour pouvoir réaliser cette mesure.

Nous notons une diminution significative du VEMS dans le groupe cas comparativement au groupe témoin ($p=0,01$). A T5, le VEMS médian des enfants du groupe cas passait de 91 % à 61,5 % contre une diminution de 103 % à 94 % dans le groupe témoin (figure 4).

Tableau 3 : Evolution VEMS dans les groupes cas/témoin

	T0 n = 38	T1 n = 38	T5 n = 20	p
VEMS médian [IQR]				
Cas	91 [72 - 102]	84 [61 - 97]	61,5 [39 - 75]	0,01
Témoin	103 [85 - 108]	91 [71 - 111]	94 [84 - 104]	

IQR : interquartile ; n : nombre ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde (% théorique) ;

T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

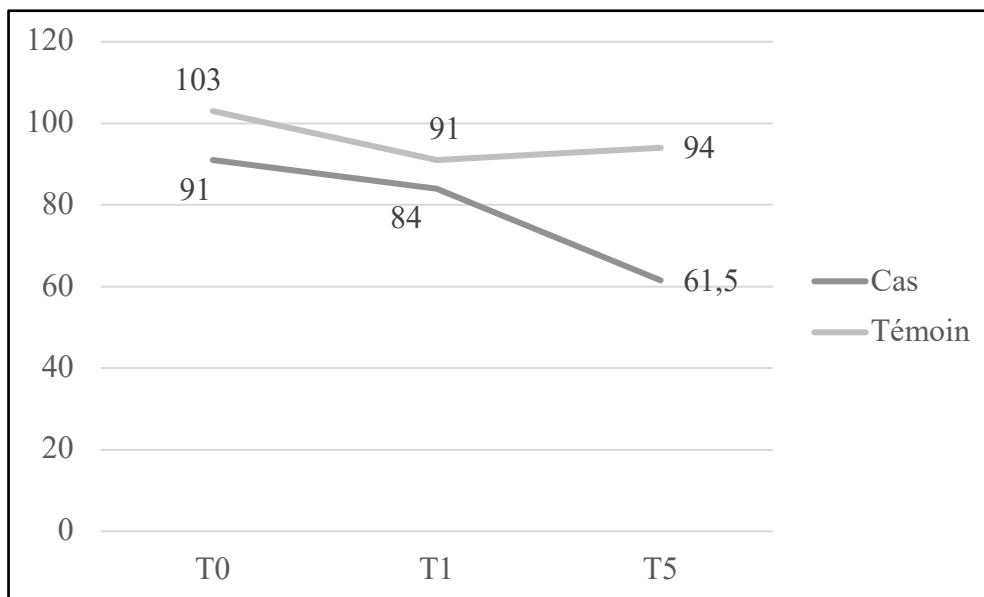


Figure 4 : Evolution du VEMS médian

VEMS : volume expiratoire maximal seconde (% théorique) ; T0 : année avant infection ;
T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

2. Evolution des autres critères

Le tableau 4 représente les autres données évolutives dans les deux groupes.

Le nombre d'antibiothérapie inhalée prescrite augmentait significativement dans le groupe cas par rapport au groupe témoin entre T0 et T5 (augmentation de 75 % dans le groupe cas versus 10 % dans le groupe témoin, $p=0,01$).

Il n'existait pas de différence significative :

- de l'IMC médian ($p=0,17$).
- du nombre d'exacerbations annuelles ($p=0,07$) ;
- de la fréquence d'ABPA ($p= 0,88$) ;
- des germes associés (figure 5) : *SASM* ($p=0,80$) et *SARM* ($p=0,23$).

Dans le groupe cas, les facteurs de gravité respiratoire autre concernait uniquement les enfants avec une infection chronique :

- trois enfants nécessitaient d'une transplantation pulmonaire sur les 6 ans de l'étude. Celle-ci avait lieu à 4 ans de la première infection à *Achromobacter* pour l'un des patients et à 5 ans pour les deux autres. La transplantation avait lieu respectivement à l'âge de 12, 15 et 8 ans.
- trois enfants relevaient d'une antibiothérapie intraveineuse continue.
- six patients (30 %) avaient une oxygénothérapie au long cours et/ou une VNI. Parmi eux, trois ont eu une transplantation pulmonaire.
- un enfant sous VNI au moment de l'étude a bénéficié d'une transplantation pulmonaire, après le recueil, soit 7 ans après la première infection à *Achromobacter*, à l'âge de 12 ans.

Dans le groupe témoin, un patient âgé de 14 ans au moment de l'appariement nécessitait une oxygénothérapie au long cours dans le groupe témoin à T0. Ce patient avait une transplantation pulmonaire à l'âge de 17 ans, avant T5.

**Tableau 4 : Comparaison de l'évolution hors VEMS des groupes cas/témoin
(n = 40)**

	T0	T1	T5 n = 20	p
Exacerbations annuelles médiane [IQR]				
Cas	1 [0 - 4]	2 [0,5 - 4,5]	3,5 [1 - 5]	0,07
Témoin	0,5 [0 - 2,5]	1 [0 - 3]	0,5 [0 - 3]	
Antibiothérapie inhalée, n (%)				
Cas	3 (7,5)	14 (35)	8 (40)	0,01
Témoin	8 (20)	7 (17,5)	5 (25)	
ABPA, n (%)				
Cas	4 (10)	5 (12,5)	3 (15)	0,88
Témoin	6 (15)	6 (15)	3 (15)	
IMC médian [IQR]				
Cas	16 [15 - 19]	17 [15,5 - 20]	16 [15 - 18]	0,17
Témoin	16 [15,5 - 16,5]	17 [15 - 18]	17 [15 - 21]	
Soutien respiratoire, n (%) (oxygénothérapie continue, VNI)				
Cas	0 (0)	4 (10)	5 (25)	
Témoin	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	
Transplantation, n (%)				
Cas	0 (0)	0 (0)	3 (15)	
Témoin	0 (0)	0 (0)	1 (5)	
Antibiothérapie intraveineuse continue, n (%)				
Cas	0 (0)	0 (0)	3 (15)	
Témoin	2 (5)	1 (2,5)	1 (5)	

IQR : interquartile ; n : nombre ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ;
IMC : indice de masse corporelle (kg/m²) ; VNI : ventilation non invasive ; T0 : année avant
infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

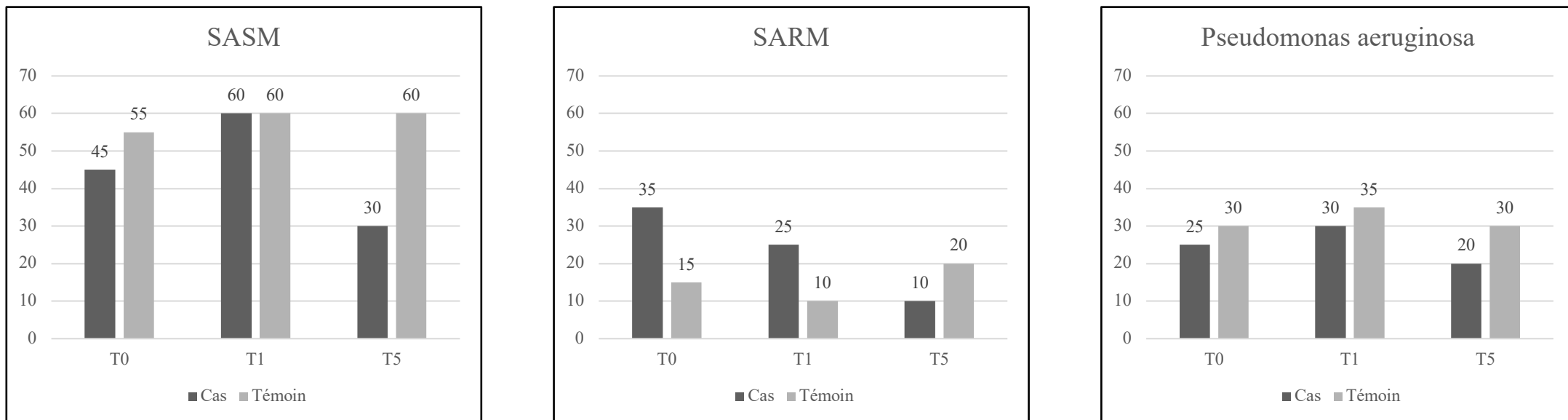


Figure 5 : Répartition des germes au cours du temps dans les ECBC dans les groupes cas/témoin

ECBC : examen cyto-bactériologique des crachats ; *SASM et SARM* : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline ; T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

IV. Comparaison des enfants ayant une infection chronique par rapport aux appariés et aux infections intermittentes

A. Comparaison cas chroniques et témoins appariés

Le tableau 5 représente l'évolution de T0 à T5 des enfants ayant une infection chronique à *Achromobacter* par rapport aux témoins appariés. Nous pouvions utiliser les données de 8 patients par groupe à T0 et T1 pour le VEMS.

Le VEMS médian à T0 était de 84,5 % dans le groupe des cas chroniques contre 106,5 % chez les témoins ($p=0,10$). Le VEMS était significativement plus bas à T1 ($p=0,004$) et T5 ($p=0,002$) dans le groupe des cas chroniques (figure 6).

L'IMC médian n'était pas différent entre les deux groupes aux 3 temps. Nous ne pouvions analyser les autres données du fait du faible effectif.

Cependant, le nombre d'exacerbations défini par une cure d'antibiothérapie intraveineuse et/ou une hospitalisation était de 0 pour les témoins et de plus de 2 par an pour les cas chroniques.

Les infections associées à *SASM* et *SARM* selon le groupe sont rapportées dans la figure 7.

Tableau 5 : Comparaison du groupe chronique et de ses appariés

	T0 n = 18	T1 n = 18	T5 n = 16
VEMS médian [IQR]	n = 16	n = 16	
Cas chroniques	84,5 [72,5 – 107,5]	64 [52,5 - 81]	55 [33,5 – 70,5]
Témoins appariés	106,5 [97 – 111,5]	109,5 [95,5 – 115,5]	95 [90 - 116]
	p = 0,10	p = 0,004	p = 0,002
Exacerbations annuelles médiane [IQR]			
Cas chroniques	3 [1 – 4]	5 [3 – 6]	4 [3 – 6]
Témoins appariés	0 [0 – 1]	0 [0 – 2]	0 [0 – 1]
Antibiothérapie inhalée, n (%)			
Cas chroniques	1 (5,5)	8 (44,4)	7 (43,7)
Témoins appariés	4 (22,2)	3 (16,6)	3 (18,7)
ABPA, n (%)			
Cas chroniques	1 (5,5)	2 (11,1)	2 (12,5)
Témoins appariés	2 (11,1)	2 (11,1)	1 (6,2)
IMC médian [IQR]			
Cas chroniques	15 [15 – 16]	16 [15 - 16]	16 [15 - 18]
Témoins appariés	16 [15 - 16]	15 [14 – 17]	16 [15 – 20]
	p = 0,73	p = 0,65	p = 0,94
Soutien respiratoire, n (%) (oxygénothérapie continue, VNI)			
Cas chroniques	0 (0)	4 (22,2)	5 (31,2)
Témoins appariés	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transplantation, n (%)			
Cas chroniques	0 (0)	0 (0)	3 (18,7)
Témoins appariés	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antibiothérapie intraveineuse continue, n (%)			
Cas chroniques	0 (0)	0 (0)	3 (18,7)
Témoins appariés	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IQR : interquartile ; n : nombre ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde (% théorique) ;
 ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; IMC : indice de masse corporelle (kg/m²) ;
 VNI : ventilation non invasive ; T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans
 après infection

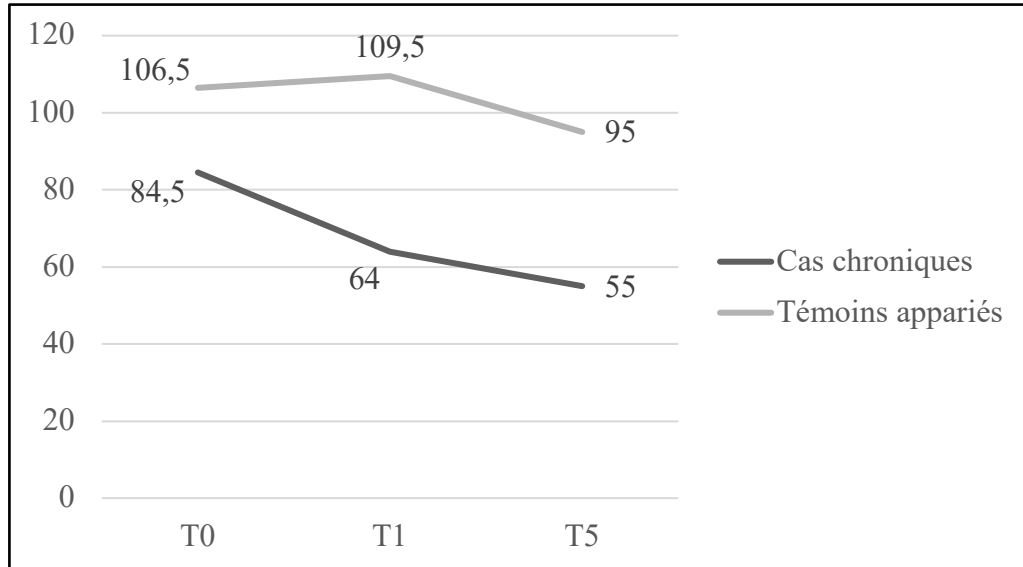


Figure 6 : Evolution VEMS médian entre le groupe chronique et ses appariés

VEMS : volume expiratoire maximal seconde (% théorique) ; T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

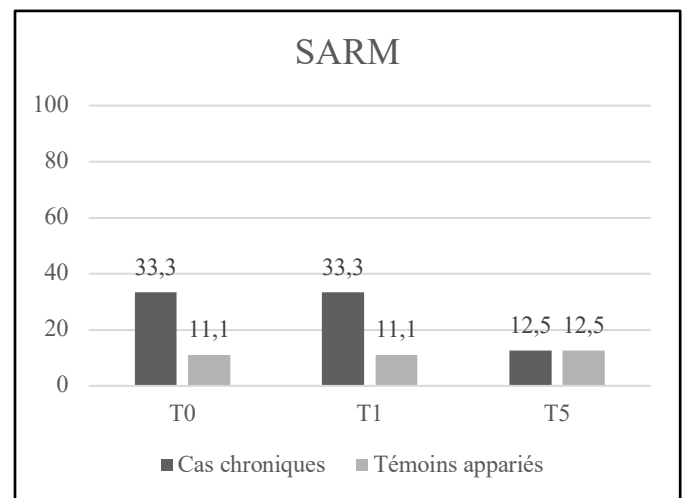
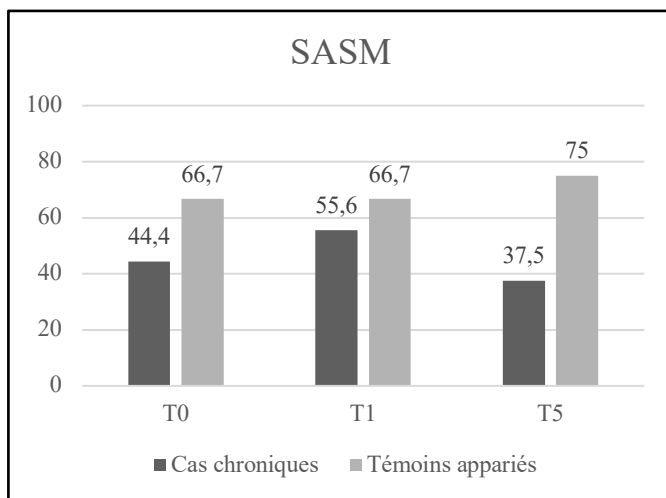


Figure 7 : Répartition du SARM et du SASM dans le groupe chronique comparativement aux témoins appariés

SASM et SARM : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la métilcilline ; T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

B. Comparaison du groupe cas chroniques et cas intermittents

Le tableau 6 représente le suivi de T0 à T1 de ces deux groupes. Les données à T5 étaient insuffisantes pour la comparaison. La seule différence significative à T0 était un âge plus jeune pour les cas chroniques.

Dans le groupe cas chroniques, nous notons de façon significative à T1, un VEMS plus bas, plus d'exacerbations et un IMC plus bas.

Tableau 6 : Comparaison des cas chroniques et des cas intermittents

	Cas chroniques (n = 9)	Cas intermittents (n = 11)	p
Sex ratio (filles/garçons)	0,66	0,45	0,41
Age médian de première infection [IQR]	8 [7 - 9]	14 [9 - 15]	0,01
VEMS médian [IQR]	n=8		
T0	84,5 [72,5 - 107,5]	92 [72 - 102]	0,94
T1	64 [52,5 - 81]	86 [80 - 105]	0,04
Exacerbations annuelles médiane [IQR]			
T0	3 [1 - 4]	0 [0 - 2]	0,13
T1	5 [3 - 6]	1 [0 - 2]	0,007
IMC médian [IQR]			
T0	15 [15 - 16]	17 [15 - 20]	0,08
T1	16 [15 - 16]	20 [17 - 20]	0,02
Transplantation, n (%)			
T0	0 (0)	0 (0)	-
T1, T5	3 (33,3)	0 (0)	-
Soutien respiratoire, n (%) (Oxygénothérapie continue, VNI)			
T0	0 (0)	0 (0)	-
T1, T5	6 (66,7)	0 (0)	-
Antibiothérapie intraveineuse continue, n (%)			
T0	0 (0)	0 (0)	-
T1, T5	3 (33,3)	0 (0)	-

IQR : interquartile ; n : nombre ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde (% théorique) ; IMC : indice de masse corporelle (kg/m^2) ; VNI : ventilation non invasive ; T0 : année avant infection ; T1 : un an après infection ; T5 : cinq ans après infection

DISCUSSION

Notre étude confirme une prévalence relativement élevée de 13 % d'infection respiratoire à *Achromobacter* species, au CRCM pédiatrique de Lille. La répartition géographique des lieux d'habitation des patients sur l'ensemble du Nord-Pas-de-Calais était homogène. Cette infection était chronique pour près de la moitié de cette population (45 %). La comparaison aux témoins montrait un impact sur la fonction respiratoire à 5 ans avec une diminution significative du VEMS. Ce retentissement était significativement plus marqué pour les enfants avec une infection chronique, indépendamment de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Les enfants ayant une infection chronique avaient également d'autres critères de gravité respiratoires plus fréquents au cours du suivi, en termes d'indication de transplantation et d'oxygénothérapie et/ou de VNI.

La prévalence de l'infection respiratoire à *Achromobacter* species était plus élevée dans notre étude, que dans le relevé du registre national français (1), où elle était de 6,6 % en 2017 (tableau 7). Au niveau du continent américain, la prévalence de l'infection à *Achromobacter* était de 5,6 % au Canada en 2018 (15) et inférieure à 10 % aux Etats-Unis en 2018 (16). Le registre européen de 2017 ne décrivait pas cette prévalence (17). Le rapport national belge de 2017, région frontalière de notre étude, rapportait une prévalence proche de la nôtre à 11,3 % (18). L'âge médian de première infection dans les études comprenant des enfants et des adultes était de 16 ans à Dijon (19) et de 17,2 ans au Royaume-Uni (20). Dans cette dernière étude, l'analyse séparée de la population pédiatrique montrait un âge médian de première infection à 10,8 ans proche de celui de notre étude de 9,5 ans. Une autre étude pédiatrique brésilienne avait un âge médian de première positivité d'ECBC de 7 ans (21).

L'infection respiratoire à *Achromobacter* species dans la mucoviscidose n'est discutée

que depuis une vingtaine d'années. Nous relevions dans les différents registres nationaux une augmentation importante de la prévalence de ce germe il y a une dizaine d'années suivi d'une globale stabilité sur les cinq dernières années (1, 15, 18). Ceci est en partie expliqué par la modification des techniques d'identification ayant eu lieu à cette période. Les infections à *Achromobacter* étaient probablement sous diagnostiquées antérieurement en raison d'une possible confusion avec le *Pseudomonas aeruginosa* (22). Cette augmentation pourrait également être en rapport avec la sélection de ce germe par l'utilisation d'antibiothérapies itératives anti-*Pseudomonas aeruginosa* chez les patients dont l'espérance de vie se prolonge (23).

Il existe des variabilités régionales du taux d'infection à *Achromobacter*, variant de 8 % à 18 % (tableau 7). Cette disparité oriente sur l'existence de possibles foyers de contamination environnementaux. Le réservoir naturel de cette bactérie reste encore discuté tout comme le mode de contamination des patients. La transmission interhumaine est une des explications données par l'étude Cools *et al.* (24). Ils retrouvaient la présence chez 21 patients suivis dans deux centres différents en Belgique de la même souche d'*Achromobacter*. Cette souche était déjà présente dix ans plus tôt chez des patients fréquentant un centre de réadaptation commun. Cette étude évoquait également la possibilité d'une contamination environnementale par des eaux contaminées. Ainsi, dans l'étude d'Amoureux *et al.* (25), des prélèvements de points d'eau hospitaliers, du domicile (douches, lavabos) et de l'environnement extérieur étaient confrontés aux résultats bactériologiques des patients. Une concordance était trouvée pour 10 patients à partir des prélèvements hospitaliers et pour 1 patient à partir de ceux du domicile.

Tableau 7 : Prévalence de l'infection à *Achromobacter* species, à partir des données de la littérature

Etude : année, registre/auteur	Pays	Population	Prévalence
2017 Registre français	France	6931 patients dont 3055 enfants	6,6 %
2017 Registre belge	Belgique	1094 patients dont 487 enfants	11,3 % (124/1094) dont 55 % (68/124) chronique
2018 Registre américain	USA	30775 patients dont 13972 enfants	< 10 %
2018 Registre canadien	Canada	4371 patients dont 1683 enfants	5,6 %
2002 Tan et al.	Royaume-Uni, Leeds	557 patients Adulte et pédiatrique	7,9 % (44/557) dont 29,5 % (13/44) chronique
2007 De Baets et al.	Belgique, Gand	140 patients Adulte et pédiatrique	17,9 % (25/140) dont 32 % (8/25) de chronique
2011 Lambiase et al.	Italie, Naples	300 patients Adulte et pédiatrique	17,5 % (53/300) dont 11,3 % (6/53) chronique
2013 Amoureux et al.	France, Dijon	120 patients Adulte et pédiatrique	13,9 % (15/108) dont 53 % (8/15) de chronique
2017 Somayaji et al.	Canada, Toronto	1103 patients Adulte et pédiatrique	8 % (88/1103) dont 53 % (48/88) chronique
2018 Recio et al.	Espagne, Madrid	190 patients Adulte et pédiatrique	11 % (21/190) dont 52,4 % (11/21) chronique
2019 Tetaert et al.	France, Lille	275 patients Adulte	13,1 % (36/275) dont 63,9 % (23/36) chronique
2020 Notre étude	France, Lille	154 patients Pédiatrique	13 % (20/154) dont 45 % (9/20) chronique

Parmi les facteurs de risque d'infection, la susceptibilité individuelle semble importante. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de facteurs de susceptibilité, en termes de fonction respiratoire, statut nutritionnel ou autres infection associée, chez les enfants infectés par *Achromobacter* sur le relevé de l'année précédente.

Concernant le risque d'évolution vers la chronicité, il concernerait près de la moitié des patients (19, 26, 27, 28) comme dans notre étude (45 %). Dans notre population, toutes les infections

chroniques étaient à *Achromobacter xylosoxidans*. Cette espèce semble plus propice à s'installer de manière pérenne avec une plus grande difficulté d'éradication. Certaines études montraient une production d'un biofilm plus important et une forte capacité au transfert de gènes d'antibiorésistance (29, 30).

Parmi les facteurs de risque d'infection chronique, sont discutés l'âge avec une fréquence plus élevée chez l'adulte, la sévérité de la maladie pulmonaire, l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (23) et la corticothérapie inhalée au long cours (29). Dans notre étude, les patients évoluant vers une infection chronique avaient une tendance à un VEMS plus bas alors qu'ils étaient significativement plus jeunes au moment de la première colonisation par rapport aux infections intermittentes. En faveur de la fragilité initiale avant infection chronique, De Baets *et al.* ont montré des scores scanographiques plus graves au moment de la première colonisation (22). L'infection à *Achromobacter* pourrait donc profiter de situations respiratoires propices. Toutefois, nous ne pouvons écarter l'hypothèse que les patients les plus graves sont plus souvent vus ou hospitalisés dans les centres de soins, pouvant favoriser des contacts répétés avec le germe et une infection nosocomiale (25).

Dans la mucoviscidose, l'effet délétère de l'infection respiratoire à *Achromobacter* species reste controversé, avec des études sur de faibles effectifs (26, 27, 31). Dans notre étude, il existait une altération significative de la fonction respiratoire à un et cinq ans après l'infection. Ces résultats concordent avec d'autres travaux. Ainsi dans l'étude du CRCM adulte de Lille (26), il existait une accélération du déclin du VEMS dans les 3 ans suivant l'infection à *Achromobacter* (-5 %/an versus -3 %/an dans le groupe contrôle). Par contre, ce déclin n'était pas plus marqué pour les infections chroniques. Le nombre d'exacerbation était également plus élevé en cas d'infection à *Achromobacter* (9/an versus 7/an dans le groupe contrôle), et de façon plus marquée en cas d'infection chronique. L'étude de Recio *et al.* (27), comprenant une population de 21 patients adulte et enfants, montrait également un déclin significatif du VEMS

(-2,3 %/an contre -1,1 %/an dans le groupe contrôle) après l'infection et une augmentation de la fréquence des exacerbations dans le groupe avec une infection chronique. A l'inverse, d'autres études ne montraient pas d'impact de l'infection chronique à *Achromobacter* sur la fonction respiratoire ou la fréquence des exacerbations avec des suivis variant de 4 ans (20, 31) à 18 ans (28). Dans l'étude de Toronto sur 18 ans, il était cependant constaté une surmortalité précoce et un nombre de transplantation plus élevé dans le groupe avec une infection chronique, comme dans notre étude (28).

Le lien de causalité reste donc compliqué à mettre en évidence. Il est difficile de savoir si la colonisation par *Achromobacter* species est délétère pour la fonction respiratoire, ou si cette colonisation n'est que le reflet d'une infection à un stade avancé de la maladie respiratoire. Cet impact sur le déclin de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose est connu pour d'autres germes comme *Pseudomonas aeruginosa* (5, 32). Chez les patients ayant une infection chronique à *Achromobacter*, Hansen *et al.* (33) montraient un niveau d'inflammation, évalué par le taux IL-6 et TNF- α dans le sang et les expectorations, aussi important qu'au cours des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, en faveur d'une aggravation de l'inflammation bronchique par ce germe.

Notre étude ne permettait pas d'évaluer l'impact des co-infections bactériennes. En effet, la proportion des différents pathogènes relevés était la même chez les patients avec une infection chronique ou intermittente et selon notre appariement, le *Pseudomonas aeruginosa* ne pouvait être analysé comme facteur de risque. Les co-infections sont fréquentes dans la mucoviscidose. La présence d'*Achromobacter* peut être associée comme dans notre étude à des *Pseudomonas aeruginosa* et des *Staphylococcus aureus*. Dans une étude pédiatrique brésilienne, les auteurs ne trouvaient pas de différence sur la fréquence d'une co-infection à *Pseudomonas aeruginosa* selon le statut infectieux *Achromobacter*, sous réserve d'une très forte proportion d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans leur population (84 %). Par contre,

il existait une augmentation de fréquence d'infection à *SARM* chez les enfants infectés à *Achromobacter* : 50 % pour les chroniques, 27 % pour les intermittents et aucun pour les non-infectés (21). Dans l'étude de Tetaert *et al.* (26), la présence concomitante d'une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, concernaient 75% des patients et était associée à un déclin plus important du VEMS par rapport à l'infection isolée à *Achromobacter* (- 6,1%/an versus - 2,6%/an).

Les limites de notre étude étaient bien entendu le faible effectif de patients et son caractère rétrospectif. Notre recueil à un an était quasi exhaustif, mais nous étions limités pour l'évaluation à cinq ans avec seulement 20 patients analysables. L'homogénéité de la prise en charge, chez ces patients vus dans le même centre, permettait de réduire le biais de suivi. Les relevés microbiologiques étaient réalisés dans le même laboratoire d'analyse avec la même technique d'identification. Grâce à l'appariement, nous excluons la co-infection à *Pseudomonas aeruginosa* comme facteur confondant.

Le potentiel impact négatif de l'infection à *Achromobacter* et notamment *xylosoxidans*, dans la mucoviscidose justifie d'études prospectives sur de plus grands effectifs, permettant également de dégager les facteurs de risque d'infection chronique et l'influence de possibles interactions avec d'autres pathogènes. Ces travaux permettraient ainsi de guider les cliniciens dans les modalités de prise en charge de ce germe et notamment de repérer les situations justifiant d'un traitement visant à une éradication précoce.

CONCLUSION

Notre étude cas-témoin rétrospective monocentrique observationnelle chez des enfants atteints de mucoviscidose est en faveur d'une aggravation induite par l'infection à *Achromobacter* species d'autant plus marquée lorsqu'elle est chronique.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le lien de causalité entre l'infection à *Achromobacter*, le déclin respiratoire et la morbi-mortalité de ces patients avec un suivi prospectif. Celles-ci pourraient également évaluer les protocoles thérapeutiques mis en place et leurs influences sur l'évolution de ces patients.

Ces infections semblent évoluer par foyers régionaux et il reste à déterminer si la contamination est interhumaine ou par des environnements contaminés. Une potentielle contamination en milieu hospitalier est à connaître afin de pouvoir mettre en places les mesures préventives adaptées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L, *et al.* French Cystic Fibrosis Registry - 2017 Data Review.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2003; 361:681-9.
3. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992; 326:1187-91.
4. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K, *et al.* Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2019.
5. Bendiak GN, Ratjen F. The approach to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30:587-95.
6. Zlosnik JEA, Costa PS, Brant R, Mori PYB, Hird TJ, Fraenkel MC, *et al.* Mucoïd and nonmucoïd *Burkholderia cepacia complex* bacteria in cystic fibrosis infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:67-72.
7. De Soyza A, Meachery G, Hester KLM, Nicholson A, Parry G, Tocewicz K, *et al.* Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia complex* infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2010; 29:1395-404.
8. Saiman L, Chen Y, Tabibi S, San Gabriel P, Zhou J, Liu Z, *et al.* Identification and antimicrobial susceptibility of *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:3942-5.
9. Almuzara M, Limansky A, Ballerini V, Galanternik L, Famiglietti A, Vay C. In vitro susceptibility of *Achromobacter* spp. isolates: comparison of disk diffusion, Etest and agar dilution methods. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35:68-71.
10. Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration.* 2000; 67:117-33.
11. Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012:465230.
12. Allen ED. Cystic fibrosis: a decade of progress. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 1999; 35:835-48.
13. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:1304-45.
14. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2003; 2:29-34.

15. Grover K, Stephenson A, *et al.* The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 - Annual Data Report.
16. Marshall B, Faro A, Elbert A, *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry - 2018 Annual Data Report.
17. Naehrlich L, *et al.* ECFS Patient Registry - 2017 Annual Data Report.
18. Wanyama S.S, Thomas M, Daneau G, *et al.* Belgian Cystic Fibrosis Registry - 2017 Annual Data Report.
19. Amoureux L, Bador J, Siebor E, Taillefumier N, Fanton A, Neuwirth C. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2013; 12:170-6.
20. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34:101-4.
21. Firmida MC, Pereira RHV, Silva E a. SR, Marques EA, Lopes AJ. Clinical impact of *Achromobacter xylosoxidans* colonization/infection in patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2016; 49:e5097.
22. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2007; 6:75-8.
23. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2015; 14:293-304.
24. Cools P, Ho E, Vranckx K, Schelstraete P, Wurth B, Franckx H, *et al.* Epidemic *Achromobacter xylosoxidans* strain among Belgian cystic fibrosis patients and review of literature. *BMC Microbiol.* 2016; 16:122.
25. Amoureux L, Bador J, Fardeheb S, Mabilille C, Couchot C, Massip C, *et al.* Detection of *Achromobacter xylosoxidans* in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79:7142-9.
26. Tetart M, Wallet F, Kyheng M, Leroy S, Perez T, Le Rouzic O, *et al.* Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2019; 5.
27. Recio R, Brañas P, Martínez MT, Chaves F, Orellana MA. Effect of respiratory *Achromobacter* spp. infection on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 2018; 67:952-6.
28. Somayaji R, Stanojevic S, Tullis DE, Stephenson AL, Ratjen F, Waters V. Clinical Outcomes Associated with *Achromobacter* Species Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14:1412-8.
29. Edwards BD, Greysson-Wong J, Somayaji R, Waddell B, Whelan FJ, Storey DG, *et al.* Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:2074-85.

30. Trancassini M, Iebba V, Citerà N, Tuccio V, Magni A, Varesi P, *et al.* Outbreak of *Achromobacter xylooxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front Microbiol.* 2014; 5:138.
31. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, *et al.* *Achromobacter xylooxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2011; 30:973-80.
32. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, *et al.* Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009; 154:183-8.
33. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylooxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2010; 9:51-8.

ANNEXES

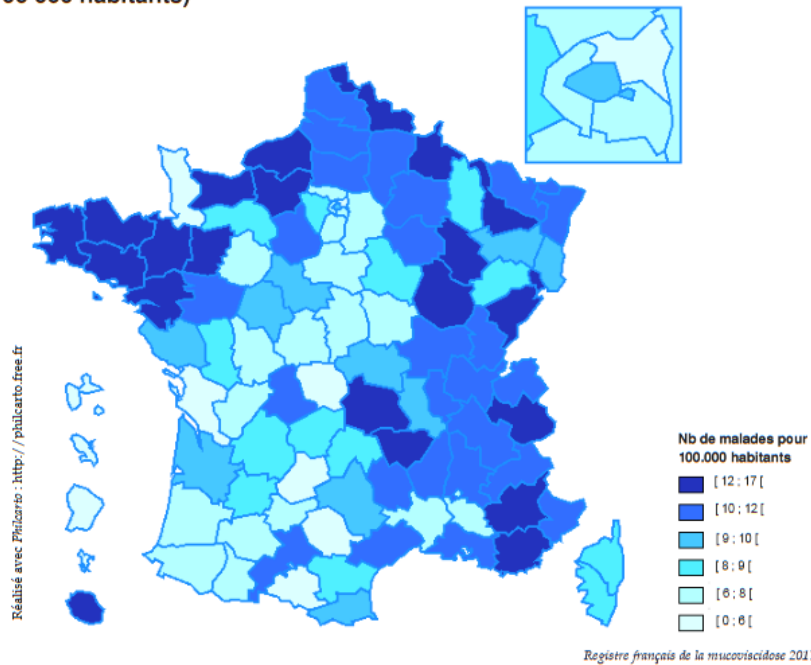
Annexe 1 : Extrait du Registre français de la mucoviscidose 2017

Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2017

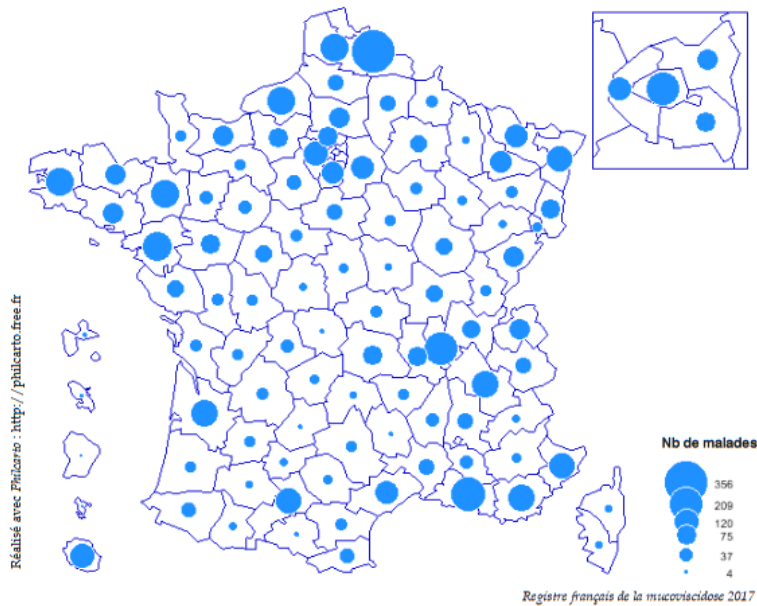
1. Démographie

■ Localisation géographique

Carte 1.1. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)



Carte 1.2. Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)



Annexe 2 : Fiche de recueil

Numéro de patient :
Numéro appariement :

Fiche de recueil

FICHE DE RECUEIL MUCOVISCIDOSE : Impact respiratoire et nutritionnel post infection à *Achromobacter*

I-Caractéristiques générales

Nom : Prénom :

Sexe : ₀ garçon ₁ fille

DN :/...../.....

Age au diagnostic :

₀ Naissance ₁ ≤ 2 ans ₂ > 2 ans

Age au moment du recueil : ... ans

Age lors de la première infection : ... ans

Mutations :

₁ Classe I ₂ Classe II ₃ Classe III ₄ Classe IV

₅ Classe V ₆ Classe VI ₇ Non-classée

Lieu de vie :

₁ Métropole ₂ Littoral ₃ Artois ₄ Hainaut

Critères d'exclusion : chromosomopathie, encéphalopathie

₀ Absents ₁ Présents

Infection à *Achromobacter species* :

₀ Non ₁ Oui

Antécédents et atteinte digestive :

- Insuffisance pancréatique exocrine : ₀ Absente

₁ Présente

- Diabète traité : ₀ Absent

(Traitement oral ou insulinothérapie) ₁ Présent

- Atteinte hépatique :

₀ Absente

₁ Présente

II-Evolution

	T0 avant Infection	T1 après infection	T5 après infection
EFR : VEMS (% théorique) pré B2
Nombre d'exacerbations au cours de l'année : Cures antibiotiques IV et/ou hospitalisations
ECBC : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Absent (0), Présent (1),
<i>SASM</i> Absent (0), Présent (1)
<i>SARM</i> Absent (0), Présent (1)
ABPA : Absente (0), Présente (1)
Oxygénothérapie continue/VNI : Absente (0), Présente (1)
Antibiothérapie IV continue : Absente (0), Présente (1)
Antibiothérapie inhalée : Absente (0), Présente (1)
Transplantation pulmonaire : Absente (0), Présente (1)
Polypose naso-sinusienne : Absente (0), Présente (1)
IMC (kg/m²)

AUTEUR : Nom : CISTERNE

Prénom : Camille

Date de Soutenance : 19 juin 2020

Titre de la Thèse : Infection respiratoire à *Achromobacter* species dans la mucoviscidose chez les enfants suivis au CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : DES de Pédiatrie

Mots-clés : mucoviscidose, infection respiratoire, *Achromobacter* species

Résumé :

Contexte : L'infection respiratoire à *Achromobacter* species chez les patients atteints de mucoviscidose est de plus en plus fréquente. L'impact de ce germe sur l'aggravation de la maladie reste controversé. Nous avons donc évalué le retentissement respiratoire à court et moyen terme de cette infection.

Méthode : Etude cas-témoin observationnelle rétrospective monocentrique au CRCM pédiatrique de Lille. Nous avons inclus 20 patients dont au moins un des examens cyto bactériologiques des crachats était positif à *Achromobacter* species, de 2014 à 2018. La sélection des témoins était réalisée grâce à un appariement sur le sexe, l'âge et le portage de *Pseudomonas aeruginosa*. Nous relevions les données anamnestiques, le statut respiratoire (VEMS : volume expiratoire maximal seconde, exacerbations annuelles, co-infections) et l'IMC (indice de masse corporelle) un an avant, et jusqu'à 5 ans après l'infection.

Résultats : La prévalence de l'infection à *Achromobacter* était de 13 % sur notre CRCM pédiatrique. La chronicisation de l'infection touchait 45 % de la population infectée. Une perte de 29,5 % du VEMS médian chez les cas était constatée à cinq ans de l'infection contre 9 % chez les témoins ($p=0,01$). Cette diminution était d'autant plus importante chez les cas chroniques avec un VEMS significativement plus bas à un an de 45 % comparativement aux témoins ($p=0,004$) et de 22 % comparativement aux cas intermittents ($p=0,04$). Dans le groupe chronique, trois enfants avaient au cours du suivi une transplantation pulmonaire et six avaient un soutien ventilatoire ou une oxygénothérapie longue durée.

Conclusion : Notre étude est favorable à une aggravation induite par l'infection à *Achromobacter* species d'autant plus marquée lorsqu'elle est chronique, chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Professeur Rodrigues DESSEIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Caroline THUMERELLE