



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Burkholderia cepacia

Un germe redouté, mais où en est-on ?

Julie Macey

CRCM adulte Bordeaux



- ✧ Introduction
- ✧ Impact pronostique
- ✧ Résistance antibiotique
- ✧ En clinique
- ✧ Et en cas d'indication de greffe ?

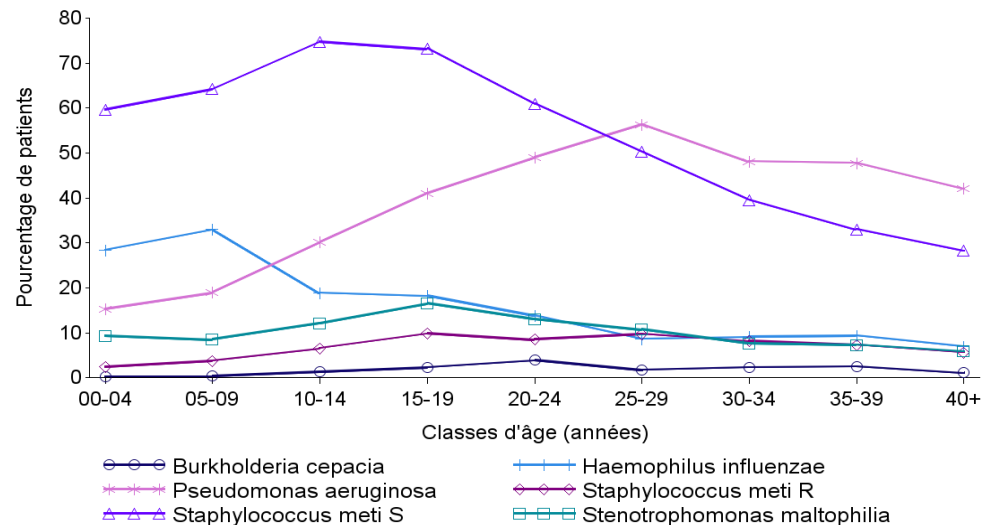
Introduction

- BGN regroupant :
 - *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) : 20 espèces
 - Cenocepacia
 - Multivorans
 - Vietnamiensis
 - Dolosa
 - ...
 - *Burkholderia gladioli*
- Environnement : eau notamment dispositifs médicaux (désinfectants, solutions pour nébulisation, spray nasal...)
- Principalement retrouvée chez les patients CF
- Transmissible d'un individu à l'autre

=> épidémies !

Epidémiologie

- Registre français 2016 : 1% des patients ont infection chronique à *Burkholderia*
- Diminution de la prévalence des infections à Bcc entre 1995 et 2012 aux USA, passant de 3,6% à 3% (*Salsgiver 2016*)



B. multivorans et *B. cenocepacia* prédominant
Parfois co-infections de souches ou d'espèces

TABLE I. Distribution of individual *Burkholderia cepacia* complex species in selected populations of cystic fibrosis patients

Bcc species	USA [64] (1218 patients; 1997–2004) ^a	Canada [12] (445 patients; 1994–2000) ^a	France [65] (153 patients; 1995–2000) ^a	Czech Rep. [66] (61 patients; 2001) ^a	Italy [67] (53 patients; 1985–1999) ^a	Portugal [68] (22 patients; 1995–2002) ^a
<i>Burkholderia cepacia</i>	3.1	0.2	0.0	0.0	2.9	36.4
<i>Burkholderia multivorans</i>	38.7	9.3	51.6	4.9	0.0	9.0
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	45.6	80.0	45.1	91.8	86.8	52.2
<i>Burkholderia stabilis</i>	0.3	3.8	1.3	1.6	7.4	18.2
<i>Burkholderia vietnamiensis</i>	5.9	1.6	0.6	0.0	0.0	0.0
<i>Burkholderia dolosa</i>	3.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Burkholderia ambifaria</i>	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Burkholderia anthina</i>	0.2	– ^b	0.0	– ^b	0.0	0.0
<i>Burkholderia pyrrocinia</i>	0.3	– ^b	1.3	– ^b	2.9	0.0
Indeterminate	1.3	1.8	0.0	1.6	0.0	0.0

^aThe number of patients examined and the period of study.

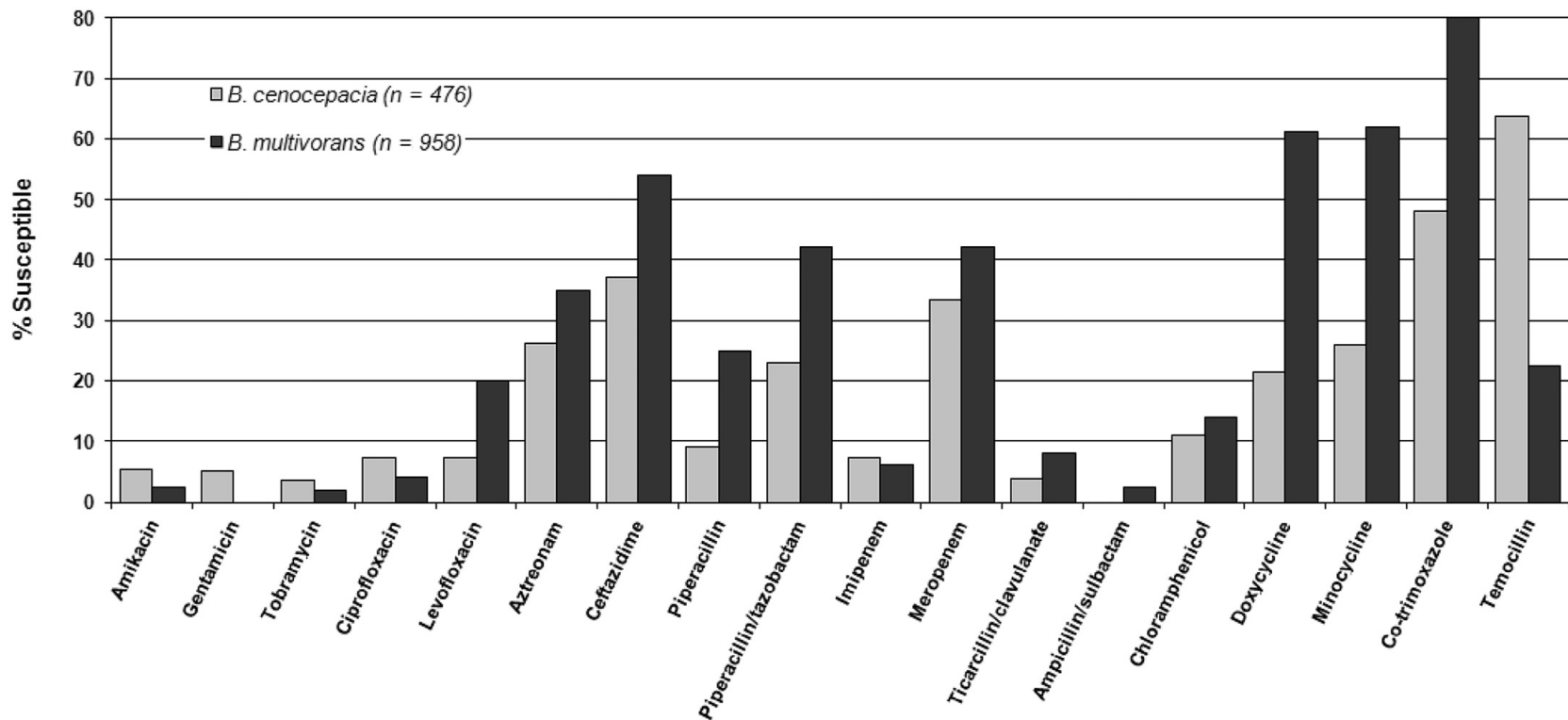
^bThe species was not analyzed in the present study.

Impact pronostique

- Différent selon l'espèce
- Du portage asymptomatique à la septicémie avec IRA (cepacia syndrome)
- Déclin rapide de la fonction respi, + d'hospitalisations, augmentation de la mortalité
- Peut contre indiquer la greffe
- Cenocepacia : le plus grave mais différentes souches aussi avec probablement des facteurs de virulence différents → survie à 5 ans après acquisition :
 - 67% à Manchester (souche ET12)
 - 91% à Prague (souche SZ1)

Résistance antibiotique

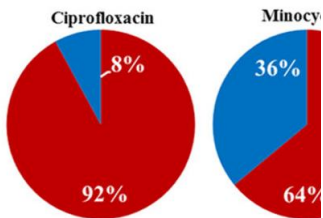
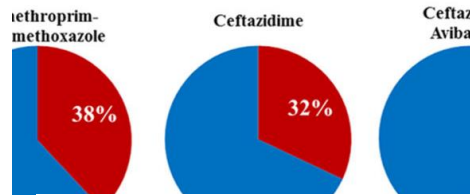
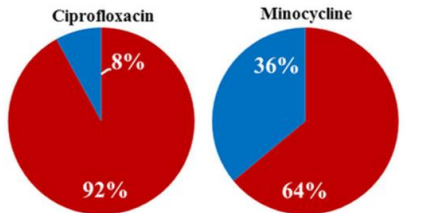
- Germe multi résistant
- Résistance intrinsèque contre :
 - Polymyxine
 - Aminosides
 - La plupart des β -lactamines
- Acquisition in vivo d'autres résistances
- Mécanismes de résistance :
 - inactivation enzymatique de l'antibiotique (β -lactamases...)
 - modification des cibles visées par l'antibiotique
 - imperméabilité de la paroi
 - pompe à efflux
 - formation de biofilm



278 souches cliniques

ATB les plus souvent efficaces toutes souches confondues : cotrimoxazole, doxy et minocycline

ATB les plus souvent efficaces sur cenocepacia : cotrimoxazole, témocilline, ceftazidime, meropenem



50 souches cliniques de *B. multivorans*
% de souches sensibles ou résistantes



Intérêt des associations d'antibiotiques

In vitro, les associations les plus synergiques sont :

- Ceftazidime + tobramycine
- Meropenem + tobramycine
- Tazo + levofloxacin

En clinique

- Traitement d'éradication
- Traitement en cas d'exacerbation
- Traitement de l'infection chronique
- Traitement préventif
- Nouvelles thérapeutiques

Eradication

- Pas de consensus, cochrane non faisable
- Les infections se chronicisent dans 94% des cas si *cenocepacia* et 50% si *multivorans*.
- Protocole d'éradication à trouver !
- Centres britanniques : 29% de succès sur 12 mois (4 patients/14) en traitant le plus souvent par association d'ATB IV 14j (tobra + meropenem ± cotrimox, cefta, chloramphénicol) puis tobra nébulisée 12 sem (± ATB oral : minocycline ou cotrimox)
- Série de 2 enfants (1 gladioli et 1 cepacia) : éradication après 14j d'IV (tobra + ceftazidime + temocilline) puis 3 mois de tobra inhalée

Etude rétrospective

6 patients adultes avec primo
infection à Bcc
(multivorans, cepacia, gladioli)

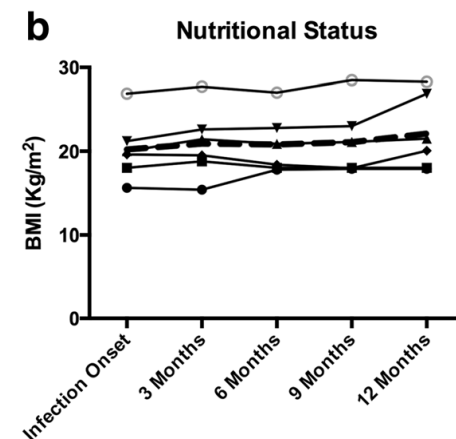
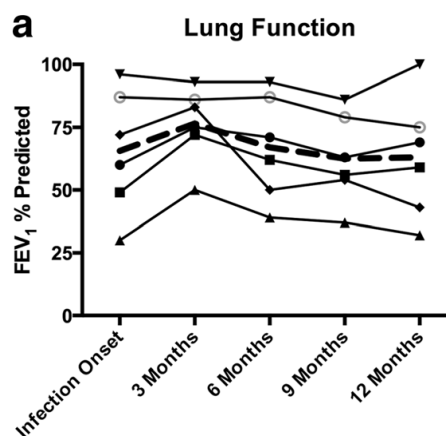
Protocole d'éradication :

21j : tobra 6mg/kg IV + ceftazidime
6g IV + bactrim 800x2 PO +

Tobra neb x2 + azithro 250mg PO

Puis 2 mois : bactrim + tobra neb +
azithro

→ 100% éradication avec recul de 12 mois
(au moins 3 ECBC nég à 3 mois d'intervalle)

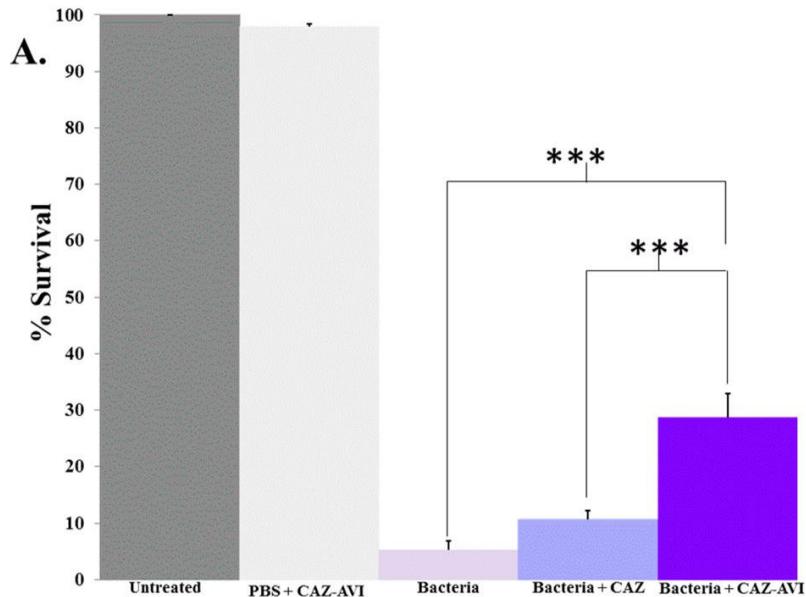


Traitement des exacerbations

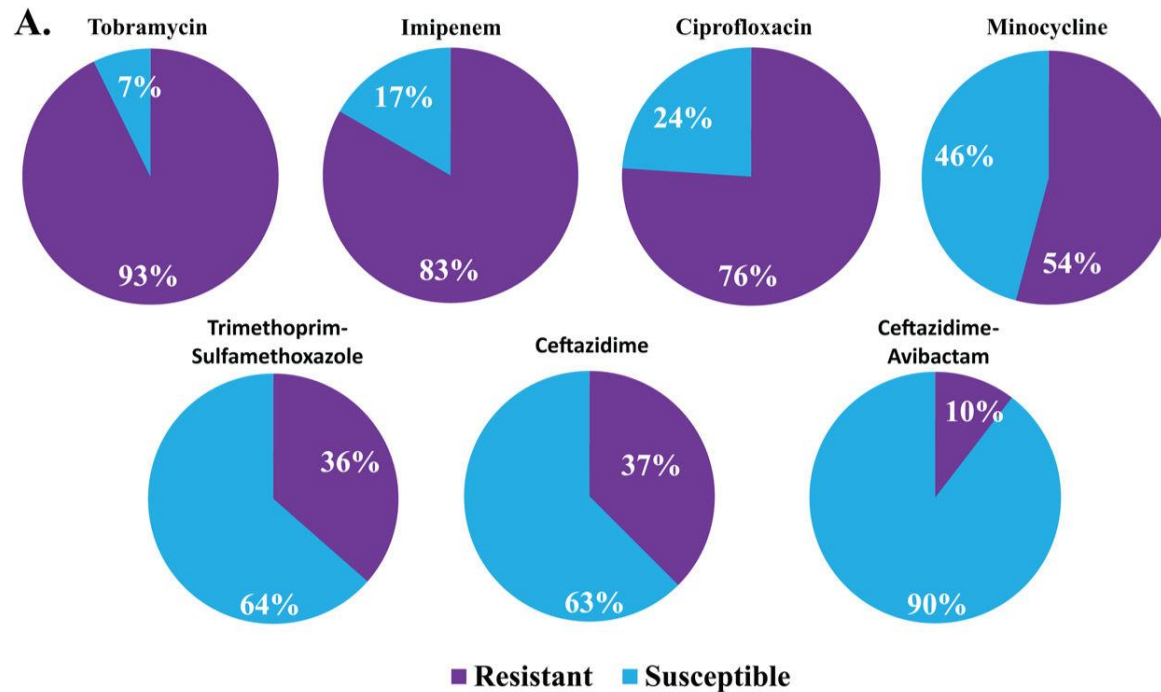
- Pas de consensus
- Selon l'antibiogramme
- Cotrimoxazole + meropenem ou ceftazidime + tobramycine
- Que faire si souche multi résistante ?

Avibactam restaure l'activité du ceftazidime

- Avibactam-ceftazidime : association avec nouvel inhibiteur des β -lactamases
- Testé in vitro sur 50 souches cliniques de *B.multivorans* (sensibilité 68% au cefta seul) : restaure l'activité dans 100% des cas
- Testé in vivo sur des larves de *G.mellonella* infectées par *B.multivorans* (CMI cefta 32 et cefta+avi 4) : augmentation de la survie



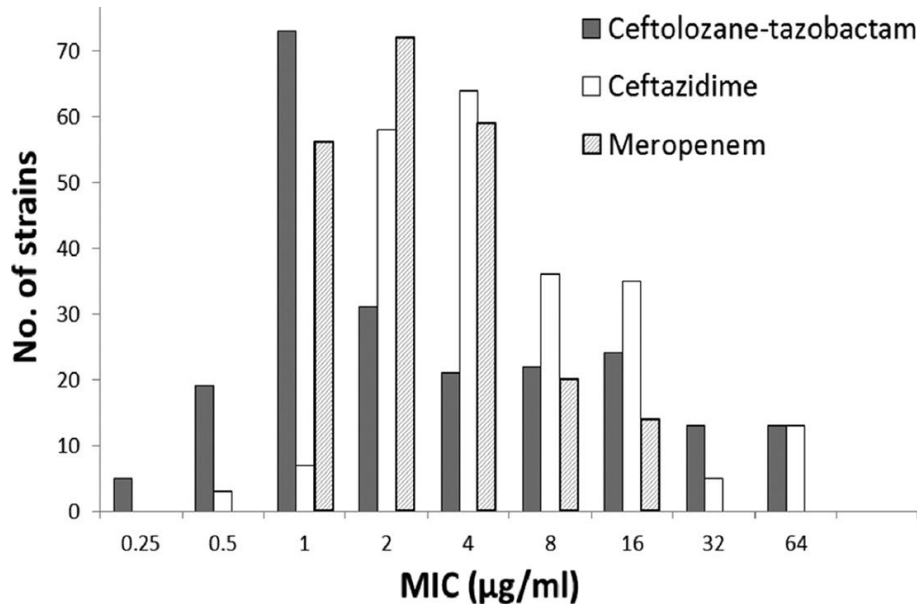
- Testé in vitro sur 96 souches cliniques de *Burkholderia* non multivorans



➔ Impasse thérapeutique : tester l'association cefta+avi !

Ceftozolane-tazobactam

- Test in vitro sur 221 souches cliniques de *Burkholderia* (majorité de *cenoepecia*, *multivorans* et *gladioli* = 62%, toutes issues de patients CF, toutes différentes)
- 77% souches sensibles avec CMI ≤ 8
- CMI plus basse que cefta ou meropenem



➔ Intérêt in vivo ?

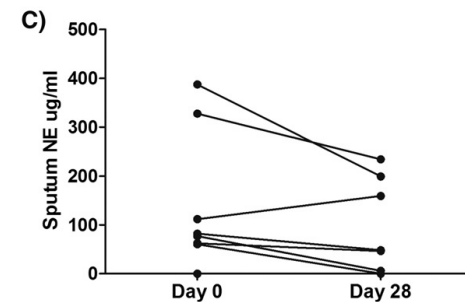
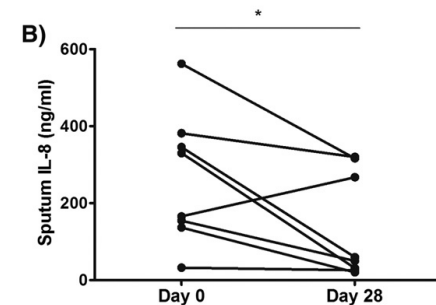
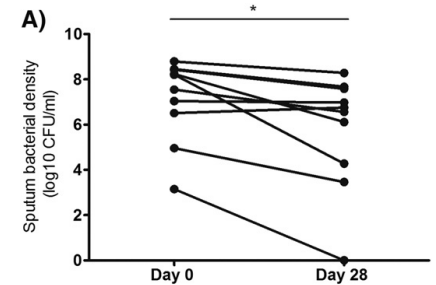
Ceftozolane-tazobactam

- Test in vitro sur des souches de patients CF :
 - 120 P.aeruginosa
 - 34 S.maltophilia
 - 39 B.cenocepacia
- Sensible si E test ≤ 4 mcg/ml
- > 80% des P.aeruginosa sensible
- Pas d'effet sur B.cenocepacia

Traitement de l'infection chronique

Tobramycine inhalée

- Etude canadienne en ouvert sur 10 patients
 - Obj primaire : \searrow [CFU Bcc] dans l'ECBC
 - Inf chr à Bcc dont 70% de cenocepacia
 - TOBI podhaler[®] 28j
 - Résultats : \searrow [CFU Bcc] et des marqueurs inflammatoires
- Pas d'effet sur VEMS
- 3 arrêts sur 10 : 1 pour ES, 2 pour exacerbations
- Pas d'effet sur la CMI à la tobra à J28



Waters 2017

Traitement de l'infection chronique

Aztreonam inhalé

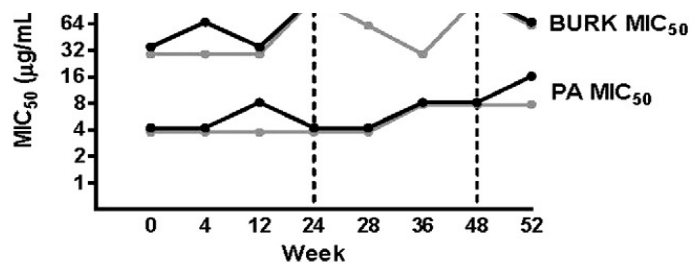
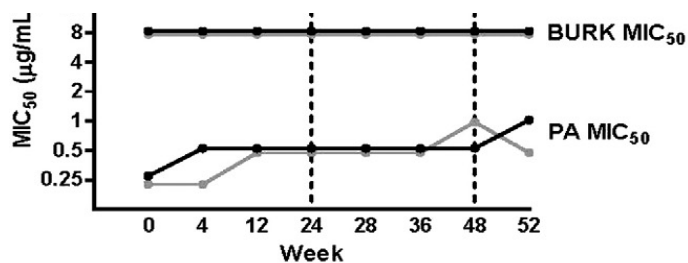
- Etude nord américaine randomisée double aveugle contre placebo
- 1^{ère} phase : 24 semaines AZLI 75mgx3/j vs placebo (1:1) en continu
- 2^{ème} phase : 24 semaines AZLI en ouvert, puis 4 semaines de follow up
- Patients CF \geq 6 ans avec infection chronique à Burkholderia spp quelque soit la sensibilité à l'aztreonam
- Obj primaire : VEMS à W24
- Obj secondaires : nb exacerbations, nb hospi, CFQ-R, délai 1^{ère} exacerbation.

- 100 patients traités (80% adultes), 84 terminent la 1^{ère} phase et 76 la 2^{ème}.
- 7 arrêts pour ES, tous sous AZLI

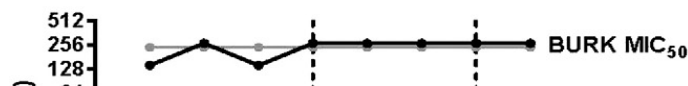
- Pas de différence sur la variation du VEMS, qui reste stable
- Pas de différence significative mais tendances en faveur d'AZLI pour les critères secondaires
- Pas de diminution de la densité bactérienne dans les ECBC
- Augmentation des CMI

Isolation of individual *Burkholderia* species.

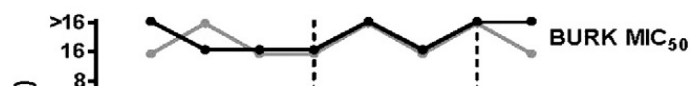
<i>Burkholderia</i> species	Isolation during comparative period (weeks 0 to 24)		MIC range for aztreonam at baseline (all isolates)		
	AZLI (n = 48) n (%)	Placebo (n = 52) n (%)	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	No. subjects ^a	No. isolates
<i>B. cenocepacia</i>	20 (41.7)	22 (42.3)	8 to >2048	40	73
<i>B. multivorans</i>	17 (35.4)	16 (30.8)	2 to >2048	27	49
<i>B. gladioli</i>	3 (6.3)	5 (9.6)	16 to 128	8	14
<i>B. dolosa</i>	3 (6.3)	3 (5.8)	4 to 1024	6	10
<i>B. vietnamiensis</i>	2 (4.2)	1 (1.9)	2 to 64	3	6
<i>Burkholderia</i> spp. (indeterminate)	1 (2.1)	2 (3.8)	4 to 1024	3	6
<i>B. ambifaria</i>	1 (2.1)	1 (1.9)	32 to 2048	2	6
<i>B. metallica</i>	1 (2.1)	0 (0)	32	1	2
<i>B. cepacia</i>	0 (0)	1 (1.9)	1024	1	1
<i>Burkholderia</i> spp. absent	0 (0)	1 (1.9)	–	5	–



Tobramycin



Ciprofloxacin



Traitement de l'infection chronique amiloride et tobramycine inhalés

Etude prospective américaine de 6 mois en ouvert : amiloride nébulisée x4/j + tobra nébulisée x2/j chez des patients avec infection chronique à *B.dolosa*

Pas d'éradication de *B.dolosa*

Pas d'effet non plus sur fonction respi, Qol

Prévention

Éviter la contamination entre patients (goutelettes passant de patients à patients mais restant aussi dans l'air ou sur les surfaces avec risque de transmission indirecte)

- ➔ Circuit patient au CRCM : isolement les uns des autres
- ➔ Désinfection des zones de passage (évite les épidémies mais pas l'acquisition de souches de l'environnement), aération des salles

Eviter la contamination de l'environnement (eaux stagnantes ? Nettoyage nébuliseur...)

Nouvelles thérapeutiques. En phases 1 ou 2

Oligosaccharide + alginate inhalé (OligoG)

- Augmentation de l'effet des ATB en association avec OligoG
- Etude allemande en cours, randomisée contre placebo, dans le ttt de l'infection chronique à *Burkholderia* chez l'adulte
- Objectif principal: diminution de la concentration en Bcc dans les ECBC

Khan 2012, Roberts 2013

Cysteamine : augmente l'activité in vitro de la tobramycine, ciprofloxacine et bactrim, avec parfois levée de la résistance.

Fraser-Pitt 2016

Lactoferrine : bactéricide naturel, actif surtout sur les BGN dont *Burkholderia*, mais actif aussi sur les bactéries à Gram positif. Efficace contre le biofilm et limite la croissance bactérienne. La phase 1 est en cours de recrutement en France. La molécule est délivré par voie inhalée.

Nouvelles thérapeutiques. In vitro et in vivo (animal)

Imidazolés : Culture de *B. cenocepacia* LMG 16656

- L'ajout d'éconazole, miconazole, oxiconazole ou ketoconazole permet de diminuer la quantité de tobramycine nécessaire pour détruire le biofilm de *Burkholderia*
- Pas d'efficacité sur la survie sur modèle d'infection de larve si traitement par tobra seule ou tobra + imidazolés
- Pas d'efficacité en inhalation tobra + miconazole dans modèle murin d'infection pulmonaire

Van den Driessche 2017

Glycopolymères : ttt combiné avec meropenem et tobramycine sur 8 souches de *Burkholderia* résistantes = synergique (FICI < 0,5)

Table 1. *In vitro* activities of combination antibiotic treatment and PAAG.

Species Tested	Strains Tested	MIC(μg/mL)				FICI _{MEM/TOB}	FICI _{MEM/TOB/CAZ}	FICI _{MEM/TOB/PAAG}
		MEM	TOB	CAZ	PAAG			
<i>B. multivorans</i>	AU10398	6	512	32	>1024	0.39 ± 0.12 (S)	4.1 ± 0.22 (NS)	0.14 ± 0.11 (S)
<i>B. cenocepacia</i>	AU10321	24	128	>1024	>1024	0.42 ± 0.23 (S)	0.3 ± 0.10 (S)	0.15 ± 0.21 (S)
<i>B. multivorans</i>	AU2380	24	256	>1024	>1024	1.0 ± 0.32 (NS)	4.25 ± 0.24 (NS)	0.1 ± 0.14 (S)
<i>B. multivorans</i>	AU0064	24	256	32	>1024	0.8 ± 0.14 (NS)	4.1 ± 0.23 (NS)	0.1 ± 0.12 (S)
<i>B. cenocepacia</i>	AU0007	24	256	128	>1024	0.16 ± 0.16 (S)	0.4 ± 0.14 (S)	0.1 ± 0.13 (S)
<i>B. cenocepacia</i>	AU0037	12	128	8	>1024	0.3 ± 0.13 (S)	1.31 ± 0.14 (NS)	0.15 ± 0.21 (S)
<i>B. cepacia</i>	ATCC 25416	6	256	128	>1024	0.05 ± 0.21 (S)	1.5 ± 0.12 (NS)	0.12 ± 0.14 (S)
<i>B. multivorans</i>	EH4	6	256	64	>1024	0.8 ± 0.12 (NS)	2.5 ± 0.14 (NS)	0.15 ± 0.14 (S)

Narayanaswamy 2017

Nouvelles thérapeutiques. In vitro et in vivo (animal)

- Acides gras polyinsaturés Omega3 : ttt de l'infection et en prophylaxie sur modèle de larve infectée à *B.cenocepacia*

Mil-Homens 2016

- Huiles essentielles : diminuent la croissance bactérienne

- Phages : en aérosol, efficace pour diminuer la concentration en *B.cenocepacia* dans modèle de souris

Semler 2014

- Peptides anti microbiens : prévention de la formation de biofilm

De la Fuente-Nunez 2014

- Inhibiteurs de quorum sensing

Scoffone 2016

Et en cas d'indication de greffe ?

CI relative à la greffe

Dépend des espèces :

- *B.cenocepacia* et *gladioli* : effet négatif
- *B.multivorans* et *vietnamiensis* : pas de surrisque

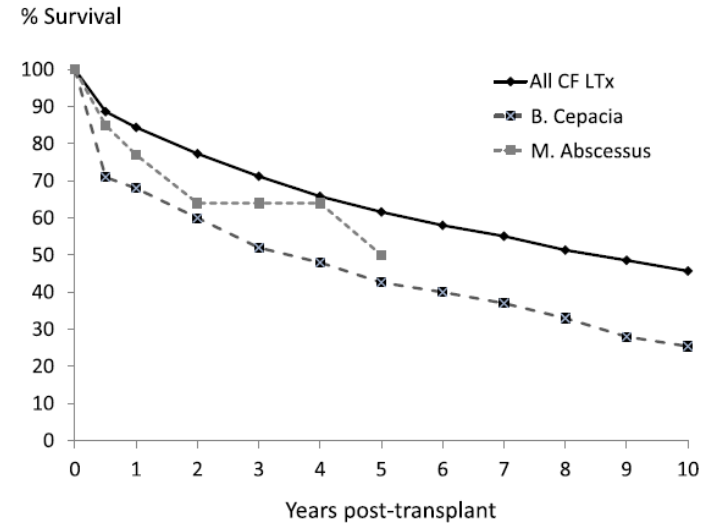
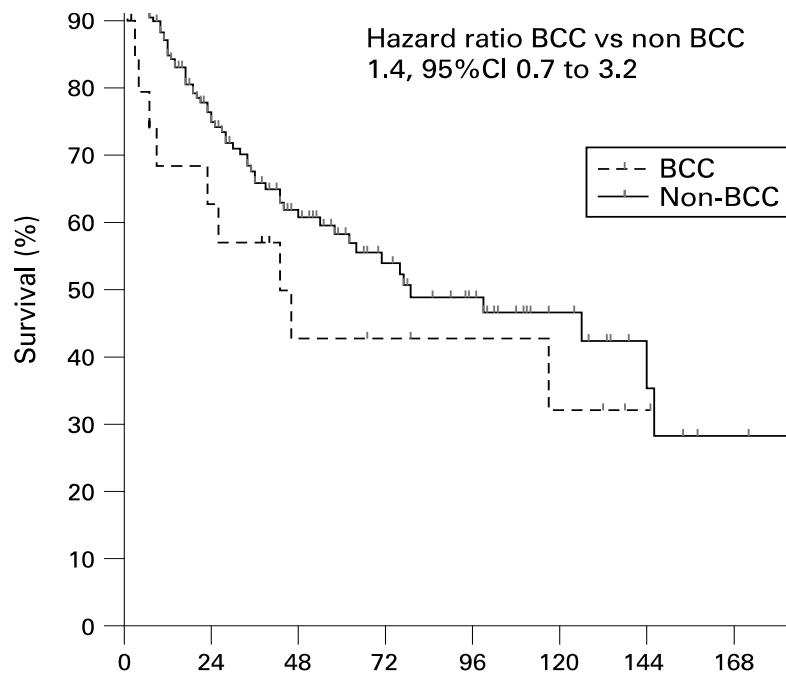


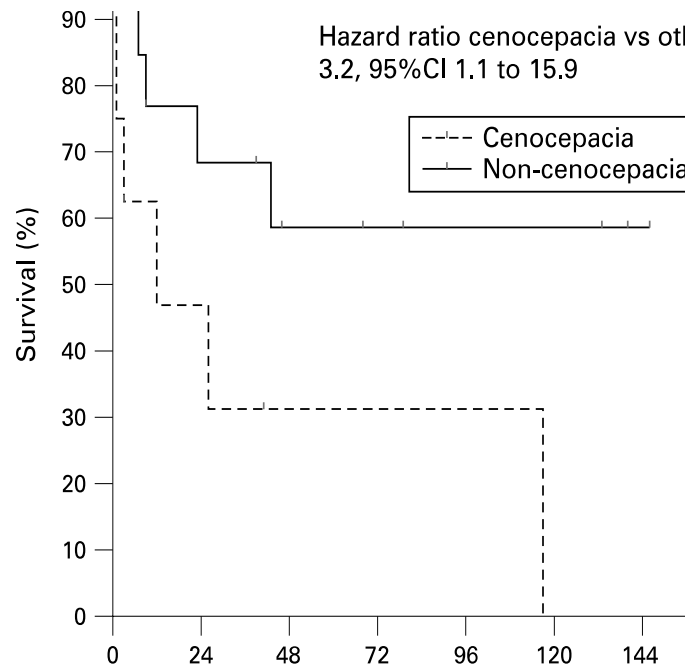
TABLE 4. HAZARD RATIO, 1- AND 5-YEAR POST-TRANSPLANT SURVIVAL RATES* BY INFECTION STATUS ADJUSTED FOR TABLE 3 RISK FACTORS (n = 528)

Species/Strain	n (%)	HR (95% CI)	p [†]	1-Year Survival, % (95% CI)	5-Year Survival, % (95% CI)
Uninfected, reference group	440 (83)	1 (NA)	NA	80.3 (76.6–84.3)	53.4 (47.7–59.8)
<i>B. cenocepacia</i> [‡]	31 (6)	1.73 (0.73–4.11)	0.21	59.6 (40.3–88.1)	47.4 (27.6–81.2)
<i>B. cenocepacia</i> PHDC	8 (1)	1.26 (0.33–4.84)	0.74	56.4 (28.7–100.0)	56.4 (28.7–100.0)
<i>B. cenocepacia</i> Midwest	9 (2)	0.86 (0.24–3.10)	0.82	80.0 (58.1–100.0)	59.6 (33.7–100.0)
<i>B. cenocepacia</i> Other [§]	14 (3)	2.52 (1.04–6.12)	0.04	49.6 (27.7–88.9)	32.5 (13.2–80.2)
<i>B. multivorans</i>	32 (6)	0.66 (0.27–1.56)	0.34	88.6 (78.2–100.0)	65.6 (46.0–93.4)
Other Bcc	11 (2)	1.39 (0.53–3.64)	0.50	66.6 (44.7–99.2)	47.2 (25.2–88.3)
<i>B. gladioli</i>	14 (3)	2.23 (1.05–4.74)	0.04	68.6 (48.0–98.1)	0.0 (NA)



Number at risk	Time from transplantation (months)							
	0	24	48	72	96	120	144	168
BCC	22	12	6	5	4	3	1	0
Non-BCC	225	104	55	34	23	12	6	2

Figure 1 Survival of patients infected with *Burkholderia cepacia* complex (BCC).



Number at risk	Time from transplantation (months)						
	0	24	48	72	96	120	144
Cenocepacia	8	3	1	1	1	0	0
Others	14	8	5	3	3	3	1

Figure 2 Survival of patients infected with *Burkholderia cepacia* cenocepacia.

247 patients CF ayant une transplantation, 22 avec infection chronique à Bcc
Survie moins bonne si cenocepacia

Donc en cas d'indication de greffe ?

- La présence d'une infection à *Burkholderia* ne doit pas forcément contre-indiquer la greffe.
- Déterminer l'espèce, et en cas de *cenocepacia* ou *gladioli* : discuter en fonction de la souche et de l'antibiogramme

Conclusion

- Germe peu fréquent
- Pronostic différent selon les espèces
- Potentiellement grave : cepacia syndrome, augmentation de la mortalité pré et post greffe
- Résistance aux ATB : associer les traitements pour synergie, tester les nouveaux traitements ATB (cefta avi++), tenter d'éradiquer dès 1^{er} isolement
- Perspectives thérapeutiques en cours

LYON

5-7 AVRIL 2018

CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE



TOUS SOLIDAIRES POUR VAINCRE !

Merci pour votre attention !