

A propos des risques d'infection croisée

Violaine Somville, Anne Simon, Patrick Lebecque

- ✓ Dans la mucoviscidose, les poumons résistent mal à certains germes (pathogènes) qui peuvent les détruire. Certains de ces germes sont très présents dans l'environnement qui reste la source la plus habituelle de contamination. Un nombre limité de mesures préventives sont raisonnablement validées mais une surveillance bactériologique systématique, à intervalles réguliers, et une prescription cohérente d'antibiotiques sont en réalité les éléments essentiels du suivi respiratoire.
- ✓ Si l'on n'y prend pas garde, les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de germes pathogènes peuvent eux-mêmes transmettre certains de ces germes à d'autres patients (mais pas à des personnes en bonne santé : la mucoviscidose n'est pas une maladie contagieuse!).
- ✓ Ce risque, « risque d'infection croisée », constitue l'une des spécificités de l'affection et en conditionne l'organisation des soins. Il concerne notamment *Pseudomonas aeruginosa* (fréquent) et les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (MRSA) ainsi que 2 types de pathogènes rares mais particulièrement problématiques : les germes du complexe BCC et les mycobactéries non tuberculeuses.
- ✓ C'est en raison de ce risque d'infection croisée que les contacts entre patients atteints de mucoviscidose sont évités, en dehors de l'hôpital - ce qui est le plus souvent assez simple - mais aussi, et surtout, en milieu hospitalier.
- ✓ Dans un Centre de référence, limiter le risque d'infection croisée est pour chaque intervenant un souci constant, lors des consultations comme en cas d'hospitalisation. Cette nécessité engage tout autant la responsabilité de l'institution qui accueille le Centre. Parmi les principales mesures à mettre en œuvre figurent l'organisation des consultations en fonction des résultats bactériologiques, une attention sans relâche à la désinfection des mains et aux trajets des patients, la désinfection répétée de surfaces à risque, la ventilation accélérée de certains locaux, un soin particulier au matériel de fonction respiratoire ...
- ✓ La seule manière d'éviter que certains patients ne se sentent stigmatisés par cette « ségrégation bactériologique » est d'en expliquer le bien-fondé et le *bénéfice pour chacun*.

USA 2013 - 1 SEUL PATIENT PAR REUNION EN LOCAL CLOS

Aux USA, la puissante fondation de la mucoviscidose (CFF - <https://www.cff.org/>) accrédite, encadre et subsidie tous les Centres de Référence. Au printemps 2013, elle a émis une recommandation officielle qui a temporairement relancé une polémique : « Lors de réunions organisées en milieu clos (intérieur d'un local), par elle-même ou par les Centres qu'elle sponsorise,

n'était plus autorisée désormais que la présence d'une seule personne atteinte de mucoviscidose ».

Cette décision a eu le mérite de remettre en lumière les risques bien établis d'infection croisée dans la mucoviscidose et l'importance de leur prise en compte, qui influence à tout moment la prise en charge des patients. Dans l'une des principales revues médicales de pneumologie, deux éditoriaux défendant des points de vue opposés (Jain 2014, Shepherd 2014) ont rapidement fait écho à cette décision.

Le premier éditorial (Jain 2014) est imparable. Il résume des arguments convaincants pour étayer chacune des 3 affirmations suivantes :

- 1) Dans la mucoviscidose, plusieurs bactéries sont transmissibles d'un patient à un autre
 - 2) Cette transmission peut avoir pour effet une détérioration de la situation respiratoire, voire dans certains cas entraîner le décès
 - 3) Limiter les contacts entre patients réduit efficacement le risque d'infection croisée
- Chacun de ces points sera discuté plus loin.

Le second éditorial (Shepherd 2014) est rédigé par 4 scientifiques atteints de mucoviscidose. Il présente un triple intérêt :

- 1) souligner que l'essentiel du travail de prévention des infections croisées est en réalité du ressort des hôpitaux et des soignants
- 2) mettre en évidence le risque réel de stigmatisation si ces mesures ne sont pas expliquées et comprises
- 3) relever que pour des questions de vécu, un partage d'expériences est souvent souhaité par les patients (des contacts virtuels peuvent ici jouer un rôle).

Ces auteurs ne nient pas le risque mais estiment qu'il est inquantifiable (ce qui est vrai) et globalement peu élevé par contact (ce qui est également souvent vrai mais n'apportera aucun réconfort à un patient qui se verrait contaminé par un germe redouté, sans compter que le risque augmentera avec la fréquence et la proximité des contacts). Ils défendent l'idée que devrait prévaloir la responsabilité individuelle mais on peut notamment objecter que ceci peut revenir à mettre sur un pied d'équivalence l'attitude d'un patient qui se sachant porteur d'un germe redouté n'hésiterait pas à mettre d'autres patients en danger et celle d'un patient non porteur de germe pathogène, peut-être insuffisamment informé, qui se sentirait prêt à courir « un certain risque ».

Partagée dans d'autres pays, comme le Canada ou le Royaume Uni, cette décision de la CFF apparaît bien comme prudente et nécessaire. En matière d'infection croisée, la politique actuelle (novembre 2015) de cette organisation inclut 2 autres recommandations :

- Eviter que tout patient ayant jamais présenté une culture d'expectorations positive pour un germe du complexe BCC ne prenne part à un événement de la Fondation ou n'en fréquente les bureaux
- Veiller pour toute réunion de plein air à une distance d'au moins 2 mètres entre patients (ce qu'on peut juger irréaliste – cf infra).

MUCOVISCIDOSE : LES GERMES PATHOGENES

L'atteinte respiratoire conditionne pour l'essentiel le pronostic de la mucoviscidose. Le système respiratoire résiste mal à l'invasion par certains germes (germes pathogènes) qui contribuent à la destruction des poumons, soit de manière directe (par leur virulence), soit indirectement (par la réaction inflammatoire parfois délétère qu'ils enclenchent).

Par des mécanismes mal connus, le défaut de la protéine CFTR, absente ou anormale dans la mucoviscidose, joue un rôle central dans la vulnérabilité distincte à ces pathogènes.

L'exemple de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) est le plus parlant. Ce germe n'est que très rarement présent au niveau de l'oropharynx d'un enfant en bonne santé (< 1% ?) (Rosenfeld 2012).

Par contraste, le tableau 37.1 précise, à partir de données de plus de 40.000 patients (projet [CFTR2](#)), la fréquence très élevée à laquelle il est retrouvé au niveau des sécrétions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Cette fréquence est modulée par le type de mutations du gène CFTR, maximale lorsque les 2 mutations appartiennent aux classes I, II ou III qui sont pratiquement associées à une absence de fonction CFTR.

Une illustration en miroir de ce lien entre CFTR et PA est apportée par l'impact d'un traitement à visée plus fondamentale de la mucoviscidose : chez 151 patients porteurs de la mutation G551D (mutation de classe III), une baisse de la prévalence de PA est observée après 1 an de traitement par Ivacaftor (Helshe 2015).

A noter que des données récentes montrent que d'autres facteurs génétiques peuvent moduler la susceptibilité variable d'un patient à l'autre à la colonisation par PA (Green 2012, Lore 2015).

Tableau 37.1 – Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) au niveau des sécrétions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose en fonction du génotype CFTR (source : [CFTR2](#))

Génotype	Classe de la seconde mutation	Nombre de patients	Age moyen	Prévalence de PA
F508del/ G542X	I	2.102	18 ans	57%
F508del/ F508del	II	33.867	19 ans	56%
F508del/ G551D	III	2.063	20 ans	61%
F508del/ D1152H	IV	358	29 ans	36%
F508del/ 2789+5G→A	V	608	27 ans	41%

Tableau 37.2 – Prévalence en 2013 des principaux pathogènes respiratoires chez les patients belges non-transplantés

Niveau	%	↑ avec l'âge	Enfant / ≥ 18 ans	Impact	Difficulté de traitement
1. <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline (MSSA)	62.4%			+	
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42.4%	+	28.3 %/55.9%	+++	++
3. <i>Aspergillus</i> (toutes espèces)	32.4%			parfois	
4. <i>Haemophilus influenzae</i>	28.5%			(+)	
5. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11.8%			?	(+)
6. <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	10.5%			+	+
7. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (MRSA)	6.5%	+	5 %/8 %	++	++
8. Germe du complexe <i>Burkholderia</i> (BCC)	4.5%	+	2.4%/6.5%	++++	++++
9. Mycobactéries non tuberculeuses	0.8%	+		+++	++++

Le tableau 37.2 récapitule les principaux pathogènes observés en 2013 chez les patients belges non-transplantés et met en perspective certaines de leurs caractéristiques (Registre Belge 2013).

a. Prévalence

Cette prévalence correspond au pourcentage de patients ayant présenté au moins une culture positive pour un germe donné au cours de l'année considérée. Elle dépend en partie du nombre de cultures pratiquées : elle sera a priori plus faible chez les patients pour lesquels moins de 4 cultures sont disponibles cette année-là (21 % du nombre de patients) que chez les autres. Pour un germe donné, elle peut varier d'un centre de référence à un autre. PA, MRSA, BCC et mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont plus fréquemment isolés chez l'adulte que chez l'enfant.

b. Impact des différents germes

Il est variable selon les germes mais peut également l'être, pour un germe donné, d'un patient à l'autre. Heureusement rares, certains pathogènes sont plus redoutés que d'autres :

- *Burkholderia cenocepacia*
- MNT (*M. abscessus* surtout)
- souches particulièrement virulentes et/ou résistantes de PA ...

Les Danois l'affirmaient avec force il y a 30 ans déjà, prévenir ou postposer une colonisation chronique des voies aériennes par PA reste un enjeu essentiel du suivi et du traitement (Zimakoff 1983, Valerius 1991, Frederiksen 1999). D'autres germes du complexe BCC que *Burkholderia cenocepacia* posent problème. Les souches de staphylocoque doré résistantes à la Méthicilline (MRSA) compliquent le traitement.

La portée d'autres organismes reste à ce jour plus incertaine. Par exemple, celle de *Stenotrophomonas maltophilia* n'a jusqu'ici pas été associée à un pronostic moins favorable. Il n'est pas exclu qu'elle soit surtout le reflet de la pression antibiotique du traitement. Il pourrait en aller le plus souvent de même des souches d'*Aspergillus*.

Il est toutefois prudent de reconnaître :

- i) qu'ajouter un germe à la liste des pathogènes dans la mucoviscidose s'est souvent révélé un processus lent et émaillé de controverses
- ii) que démontrer, hors de tout doute sur le plan épidémiologique, l'impact délétère d'un germe donné n'est pas simple, en raison de la multiplicité des facteurs confondants.

Ce dernier point est bien illustré par le cas du MRSA. Historiquement, le staphylocoque doré sensible à la méticilline était clairement le principal germe impliqué dans la destruction rapide des poumons. Le problème a perdu son acuité parce cette bactérie était très sensible au traitement antibiotique. De bon sens, les souches de staphylocoque doré résistantes à la méticilline (MRSA) qui sont au contraire peu accessibles à une antibiothérapie orale pouvaient d'emblée être considérées comme des pathogènes significatifs. Cependant, démontrer de manière statistiquement indiscutable l'impact du MRSA sur le déclin de la fonction respiratoire (Dasenbrook 2008) et la mortalité (Dasenbrook 2010) a nécessité bien du temps et des études complexes, au départ de grands registres nationaux.

c. Irréversibilité de la colonisation des voies aériennes par certains germes

C'est une caractéristique de la colonisation par PA ou les germes du complexe BCC que de tendre - parfois rapidement - à devenir irréversible (colonisation chronique), péjorant alors globalement le pronostic. Les tentatives d'éradications doivent donc être précoces (Littlewood 1985, Valerius 1991, Stuart 2010). L'éradication de germes comme *Mycobacterium abscessus abscessus* ou le MRSA n'est jamais garantie, surtout si elle tentée tardivement.

d. Lourdeur du traitement nécessité par certains germes

Elle varie suivant les germes et le contexte (traitement d'exacerbation ou tentative d'éradication ; dans ce second cas, la précocité d'intervention et une atteinte

respiratoire peu marquée permettent parfois des options thérapeutiques plus légères).

Peu sensibles aux antibiotiques oraux, certains germes impliquent beaucoup plus souvent le recours à des traitements intraveineux.

Les infections par MNT imposent des traitements prolongés et particulièrement complexes.

e. Evolution de l'épidémiologie des germes pathogènes

La comparaison des données bactériologiques entre différents registres nationaux est délicate pour de multiples raisons, méthodologiques (définitions, nombre de cultures annuelles par patient ...) ou structurelles (standards des laboratoires de bactériologie, dépistage néonatal ou non, ségrégation bactériologique, politiques d'antibiothérapie, ...).

Néanmoins, des tendances dans le temps peuvent être déduites de l'analyse de registres bien tenus. Le tableau 37.3 présente de telles données concernant les USA et la Belgique.

Quatre points méritent d'être soulignés, qui en influencent l'interprétation :

- Le nombre de patients est plus de 20 fois supérieur aux USA. C'est à partir du Registre nord-américain qu'ont été publiées les données épidémiologiques les plus convaincantes (Razvi 2009, Salsgiver 2015).
- Le suivi bactériologique est plus étroit en Belgique. Par exemple en 2012, au moins 4 cultures/an étaient disponibles chez 48 % des patients US alors qu'en Belgique cette proportion excédait 80%.
- Le Registre US est probablement plus fiable en ce qui concerne les mycobactéries atypiques, objet d'une recherche et d'une attention distincte depuis 2010.
- Entre 1995 et 2015, l'augmentation de l'âge des patients US est à prendre en compte (l'espérance de vie ayant augmenté de 30.1 à 40.7 ans).

La prévalence de PA et de MRSA est clairement plus basse en Belgique qu'aux USA.

Tableau 37.3 – USA et Belgique : évolution dans le temps de la prévalence des principaux pathogènes respiratoires chez les patients non-transplantés, tous âges confondus

Niveau	USA			Belgique		
	1995	2005	2012	Evolution USA	2007	2012
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60	56	50	↓	42	42
MSSA	37	52	52	↑	56	62
MRSA	2	17	26	↑	7.3	6.5
<i>Aspergillus</i>	?	?	(± 13% ?)		31	33
<i>Haemophilus Influenzae</i>	15	17	16		27	28
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	12.4	13.4		11.2	12
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1.9	6	6		5.9	10
Germe du complexe BCC	3.6	6.1	2.6	↓	4.5	2.5
Mycobactéries non tuberculeuses	?	?	12% *	↑		(± 1% ?)
<i>M. abscessus abscessus</i>			5%		?	?

* Les mycobactéries sont essentiellement recherchées à partir de l'âge de 12 ans. Aux USA, entre 2010 et 2013, elles ont été recherchées au moins une fois chez 59.3 % des patients.

f. Perspectives

L'amélioration continue du pronostic depuis plus de 30 ans repose largement sur l'antibiothérapie et un petit nombre de certitudes (rôles délétères d'une colonisation chronique par PA, BCC, MRSA ...), robustes, vérifiées par l'impact de leur prise en compte sur le pronostic.

Pourtant, il y a moins de 10 ans était encore enseigné partout le dogme de la stérilité des voies aériennes inférieures chez le sujet normal. Avec l'avènement de nouveaux outils moléculaires, ce mythe a depuis lors été battu en brèche

En réalité, le poumon d'une personne en bonne santé abrite toute une flore microbienne « normale » (microbiome), diverse, et dont les germes anaérobies (qui échappent aux cultures conventionnelles) constituent une part importante (Charlson 2011).

On entrevoit à peine aujourd'hui l'influence de pathologies distinctes et de leur traitement sur la composition, l'abondance et la diversité de ces communautés microbiennes (Zhao 20014, Coburn 2015, Andrejak 2015).

Et si l'on s'en tient aux méthodes habituelles de détection actuelles, il reste bien du travail pour préciser l'impact de colonisations par plusieurs organismes

mycotiques (*Aspergillus*, *Exophiala*, *scedosporium* ...), par les germes pouvant se présenter sous forme de petites colonies à croissance lente (small colony variants : staphylocoque doré surtout mais pas seulement) ou par certains pathogènes émergents. Il devient par exemple clair que sous le terme *Achromobacter* sont actuellement repris plusieurs espèces et génogroupes différents (*A xylooxidans*, *A insuavis*, *A dolens*, *A ruhlantii* ...) dont la portée pronostique n'est pas nécessairement équivalente.

COMMENT UN PATIENT DEVIENT-IL PORTEUR D'UN GERME PATHOGENE ?

Une façon un peu arbitraire et schématique est de distinguer deux sources de contamination :

a. L'environnement constitue globalement la source principale d'acquisition de germes pathogènes.

Les germes du complexe BCC et les MNT sont présents dans l'environnement.

PA et *Aspergillus fumigatus* sont même des germes ubiquitaires : on les trouve un peu partout, en milieu humide en particulier, et l'on sait mal pourquoi les personnes atteintes de mucoviscidose y sont distinctement sensibles. Un petit nombre de recommandations pour limiter le risque d'y être exposé sont habituelles (vivre dans une habitation salubre, éviter jacuzzis, hammams, parcs d'attraction tropicaux, les eaux stagnantes, l'usage d'eau de citernes pour l'hygiène corporelle, limiter raisonnablement le nombre de plantes d'intérieur, désinfecter et sécher le matériel de nébulisation ...), au-delà desquelles l'évidence scientifique fait défaut.

La prise sur l'environnement est donc limitée. C'est donc aux médecins de veiller à une surveillance bactériologique régulière et systématique des sécrétions respiratoires. Ce point constitue un prérequis à l'instauration d'une antibiothérapie précoce, plus efficace, parce que l'apparition d'un germe pathogène ne s'accompagne le plus souvent pas

d'une augmentation rapide des symptômes et risque donc de passer inaperçue.

Parmi ces « facteurs d'environnement », on pourrait inclure plus largement les personnes « en bonne santé » (dont les soignants par exemple), susceptibles de transmettre à n'importe qui :

- par une simple poignée de main, un staphylocoque doré banalement présent sur la peau. A noter que les souches de Staphylocoque doré résistantes à la pénicilline (MRSA) ne sont pas l'apanage des milieux hospitaliers : près d'un tiers d'entre elles, présentant souvent des caractères distincts, sont présentes dans la communauté, avec pour réservoir des « porteurs sains ».
- ou, à l'occasion d'une infection banale pour elles (rhume), un virus à tropisme respiratoire.

A nouveau, ce qui fait problème ici est la sensibilité particulière des personnes atteintes de mucoviscidose à ces agents.

Ainsi, il peut arriver qu'une patiente institutrice maternelle doive renoncer à son travail tant les virus banals des bambins peuvent déclencher chez elle d'exacerbations respiratoires à la mauvaise saison.

Très contagieux, le virus de la grippe est redouté dans la mucoviscidose, imposant chaque année une vaccination spécifique, au début du mois d'octobre. La vaccination des parents ou du conjoint est souvent recommandée, celle des soignants est nécessaire.

De bon sens, en dehors du premier cercle des proches, les contacts avec des personnes présentant une infection respiratoire sont évités.

b. Les autres personnes atteintes de mucoviscidose.

C'est plus spécifiquement ici qu'on parle d'**infection croisée**.

Le tableau 37.4 récapitule les 4 modes de transmission de germes pathogènes entre patients atteints de mucoviscidose (Saiman 2011) et quelques-unes des mesures préventives qui s'imposent.

Tableau 37.4 – Modes de transmission de germes pathogènes entre patients atteints de mucoviscidose

Exemples de mesures à prendre	
● Contact direct	Evitement <ul style="list-style-type: none"> - Hors hôpital - A l'hôpital : organisation des consultations, chambres individuelles, soins à domicile ...
● Contact indirect	
- Proximité : gouttelettes expectorées	Evitement, maintenir une distance > 2 m
- Absence de proximité :	
a) via surfaces contaminées	Désinfection des surfaces
b) via inhalation d'air contaminé	Renouvellement d'air adéquat

Les germes peuvent donc être transmis:

- Soit par contact direct : se serrer la main, s'embrasser ...
- Soit par contact indirect :

a. Gouttelettes émises par un patient proche :

La toux et les éternuements libèrent dans l'air des gouttelettes qui contiennent des germes.

Ces fines gouttelettes peuvent parcourir jusqu'à 2 mètres. Elles sont à même de contaminer les yeux, le nez ou la bouche d'une autre personne qui est proche.

b. Sécrétions respiratoires ayant contaminé une surface :

Les mains (dans certains cas), la toux ou les éternuements d'un patient ont contaminé une surface comme une poignée de porte, le grand écran tactile d'un jeu pour enfants dans une salle d'attente, un verre, une tasse, un stylo. Cette surface inerte devient à son tour contaminante aussi longtemps qu'y survivent les germes. Les locaux hospitaliers sont à risque (Zimakoff 1983, Festini 2007): un autre patient peut toucher ces surfaces, puis ses yeux, son nez ou sa bouche.

En l'absence de désinfection chimique, la durée présumée de survie des pathogènes sur les matériaux inertes peut varier fortement selon les études en fonction du type de germe, des techniques de détection mises en œuvre, mais aussi de facteurs comme la nature de la surface et le taux d'humidité. Elle excède communément 6 heures pour PA (Panagea 2005.). Elle serait souvent supérieure à 2 mois pour le staphylocoque doré (Esteves 2015).

En unités de soins intensifs, la persistance particulièrement tenace de pathogènes a récemment été rapportée à l'intérieur de biofilms que l'on peut retrouver sur de telles surfaces (Hu 2015).

c. Noyaux de gouttelettes en suspension dans l'air :

Générées par la toux, des particules plus fines (d'un diamètre inférieur à 5 μ) peuvent demeurer en suspension dans l'air pendant plusieurs heures et être éventuellement transportées par des courants d'air bien plus loin que les grosses gouttelettes. Il est possible de se contaminer en les inhalant. Ce mode de transmission a surtout été étudié pour PA (Zuckerman 2015) mais il est plausible qu'il concerne aussi d'autres pathogènes. PA a pu être isolé à partir de l'air de la chambre d'un patient colonisé qui l'avait quittée depuis 3 heures : Panagea 2005)

Les contacts entre patients sont donc activement découragés mais deux faits méritent d'être précisés :

- Directs ou indirects, de tels contacts constituent un risque mais d'aucune manière ils n'impliquent nécessairement une transmission de germe.
- En cas de contact direct, certaines situations sont considérées comme plus risquées que d'autres, ainsi que le soulignaient vis-à-vis du BCC les

recommandations de l'Association britannique de lutte contre la mucoviscidose (Tableau 37.5).

Tableau 37.5 – BCC : types de contacts sociaux à risque élevé (UK CF Trust 2004)

1. Prendre un verre ou dîner ensemble
2. Se donner une poignée de main
3. [Contacts dans une même fratrie : inévitables]
4. Partager une même chambre
5. S'embrasser (au passage)
6. Partager un véhicule, un ascenseur
7. Faire du sport ou de la gymnastique ensemble
8. Utiliser les mêmes couverts ou un même verre
9. Relations sexuelles

INFECTIONS CROISEES : QUELS GERMES ?

Tableau 37.6 – Principaux germes transmissibles entre patients dans la mucoviscidose

	Prévalence
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+++
2. Germes du complexe BCC (<i>Burkholderia cepacia</i>)	+
- <i>Burkholderia cenocepacia</i>	
- <i>Burkholderia dolosa</i>	
- <i>Burkholderia multivorans</i>	(+)
- <i>Burkholderia pyrrocinia</i>	
...	
3. MRSA (Staphylocoque doré résistant à la Meticilline)	+
4. <i>Mycobacterium abscessus</i>	(-)
5. Autres Gram -	
- <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	+
- <i>Pandoraea apista</i> ...	(-)

INFECTIONS CROISEES : QUEL DANGER ?

L'impact dépend du type de germe et peut aussi varier d'un patient à l'autre. Il est également modulé par la réaction thérapeutique à sa détection. Un essai d'éradication précoce est a priori plus souvent fructueux. Les lignes qui suivent ne concernent que 3 des pathogènes transmissibles, parmi les plus redoutés.

a. Germes du complexe *Burkholderia* (BCC)

Il y a plus de 30 ans, 2 grandes cliniques nord-américaines de mucoviscidose (Toronto et Cleveland) ont eu à faire face à une épidémie d'infections respiratoires par ce que l'on appelait alors *Pseudomonas cepacia* (Isles 1984, Thomassen 1986).

En 1981, 18% des 519 patients du Sick Children's Hospital étaient porteurs de ce germe. Globalement, cette infection était associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire ainsi qu'à un excès de mortalité.

Spécifiquement, un tableau septique souvent fatal (syndrome Cepacia) pouvait en particulier emporter rapidement certains patients – jeunes filles surtout – parfois jusqu'alors en bonne condition. Plus récemment, de tels tableaux ont parfois pu être traités avec succès par des combinaisons d'antibiotiques (Meronem, Glazidim, Tobramycine, en intraveineux – Tobramycine inhalée) parfois accompagnées d'immunosuppresseurs (corticoïdes par voie générale, cyclosporine) (Kazachkov 2001, Weidmann 2008, Grimwood 2009, Gilchrist 2012).

D'emblée était évoquée la probabilité d'une infection nosocomiale et très vite suivaient les premières données documentant l'efficacité de mesures d'évitement des contacts entre patients (« ségrégation » sur base bactériologique) et de renforcement des précautions d'hygiène hospitalière pour réduire l'incidence de cette infection (Thomassen 1986). La transmissibilité de ces germes entre patients allait être parfaitement étayée (Li Puma 1990, Govan 1993). L'efficacité des mesures de ségrégation allait être largement confirmée, dans la clinique pour adultes de Manchester notamment où, en 1994, plus de 30 % (!) des patients étaient porteurs de BCC (Jones 2015).

Parallèlement, les connaissances sur ce complexe BCC, terme ombrelle regroupant aujourd'hui plus de 16 germes différents (Abbott 2015) se sont étoffées.

Il allait notamment apparaître que :

- *Burkholderia (B) cenocepacia* (ancien genomovar III) reste la bactérie la plus redoutée (elle est le plus souvent la responsable des syndromes cepacia et elle reste un facteur de risque notable lorsqu'une transplantation pulmonaire est envisagée).
- *B. multivorans* est aujourd'hui plus fréquent que *B. cenocepacia* dans plusieurs pays, comme le Royaume Uni. Quoique rarement, ce germe peut être responsable de syndrome cepacia.
- Il n'est pas suffisant de rassembler en une cohorte les patients porteurs de différents germes de type BCC : un germe du complexe BCC peut en remplacer un autre et l'incidence de *B. cenocepacia* augmentera. En pratique, les patients porteurs de BCC sont vus au compte-goutte en des lieux distincts et hospitalisés à d'autres étages que les autres patients atteints de mucoviscidose.
- Ces germes sont présents dans l'environnement, au niveau surtout du sol, de végétaux, de l'eau des rivières et de la rhizosphère (qui correspond souvent aux 10-20 premiers centimètres sous la surface des prairies et pelouses, davantage en milieu forestier) : des cas sporadiques de colonisation restent inévitables.

Devant tant d'évidence, il y a longtemps que tout contact entre un patient porteur de BCC et les autres patients est considéré comme à proscrire.

b. Pseudomonas aeruginosa (PA)

Dès les années 1980, les Danois attiraient l'attention sur le pronostic défavorable associé à la colonisation des voies aériennes par PA et soulignaient l'existence d'infections croisées par ce germe (Hoiby 1980). En 1990 à Toronto, les enfants colonisés par PA avaient à l'âge de 7 ans un VEMS de 10 % inférieur à ceux qui ne l'étaient pas (Kerem 1990).

Globalement, l'impact négatif de la colonisation chronique des voies aériennes par PA est établi de très longue date, en termes de déclin de la fonction respiratoire (Emerson 2002), d'espérance de vie (CFF Registry 1996, Emerson 2002), de coût du traitement (Baumann 2003). L'acquisition d'une souche mucœde est clairement associée à un risque accru, presque multiplié par 2, d'exacerbations au cours des 2 années suivantes (Mayer-Hamblett 2014). De multiples études ont fait état de souches particulièrement transmissibles, souvent multi-résistantes, péjorant encore clairement le pronostic (Nixon 2001, Aaron 2010).

c. Mycobacterium abscessus

Chez les patients atteints de mucoviscidose (mais également dans une certaine mesure chez les patients porteurs de bronchectasies d'autre étiologie), les MNT sont plus fréquemment isolées que par le passé et ce n'est pas seulement une question d'attention et de techniques de laboratoire. Dans un centre de Tel-Aviv, un triplement de la prévalence a été documenté entre 2003 (5%) et 2011 (14.5%) (Blau 2014). La possibilité d'émergence de souches plus transmissibles est évoquée. Les prévalences rapportées restent assez hétérogènes : 6.6 % en France (3.7 % dans l'Est du pays mais près de 10 % dans le grand Paris) (Roux 2009), 11% en Scandinavie (mais 28% à Göteborg) (Qvist 2014). La distinction entre colonisation et infection nécessitant un traitement n'est pas toujours aisée.

Dans plusieurs pays, les mycobactéries de genre *M. abscessus* sont devenues les plus fréquentes. Elles sont aussi particulièrement problématiques, même si – comme toujours – l'impact clinique, globalement établi, reste variable selon les patients. Trois sous-espèces sont habituellement considérées (*M. a. abscessus*, *M. a. bolletii* et *M. a. massiliense*), les 2 premières étant souvent d'emblée résistantes aux macrolides.

Une transmission indirecte (par l'intermédiaire de fomites ou de particules en suspension dans l'air) est très probablement possible puisque l'infection croisée par *M.a. Massiliense* a pu être documentée dans un centre appliquant une ségrégation stricte des patients infectés (Bryant 2013). A Seattle, la mise en œuvre d'un éventail de mesures de prévention d'infection croisée a mis fin à un début d'épidémie (Kapnadak 2015).

Les modalités optimales de traitement restent discutées. Elles sont lourdes et exposent à des effets secondaires. Leur efficacité est variable et l'éradication de ces mycobactéries est loin d'être garantie avec les stratégies actuelles (Leung 2013, Shearing 2015, Park 2015, Roux 2015, Martiniano 2015).

INFECTIONS CROISEES : COMMENT EN LIMITER LE RISQUE ?

L'importance des mesures visant à limiter les risques d'infections croisées dans la mucoviscidose est donc connue depuis plusieurs décennies. Leur mise en place participe de la qualité de la prise en charge (Stern 2014). Les contraintes qui en résultent sont nombreuses et conditionnent au quotidien le travail des Centres de référence (Lim 2015).

• Ségrégation des patients sur base bactériologique (les cohortes).

Il est nécessaire de séparer des autres patients ceux qui sont porteurs de germes transmissibles particulièrement redoutés. L'**efficacité** de cette mesure est établie.

Elle est, ci-dessous, illustrée par 3 exemples édifiants parmi bien d'autres :

1) A Glasgow, en décembre 1991, 1 seul enfant parmi les 115 (< 16 ans) suivis était porteur d'un BCC. Seulement 12 mois plus tard, 23 patients (20%) étaient colonisés par ce type de germe, dont 9 allaient décéder endéans les 3 ans. En juin 1992, ces patients étaient séparés des autres et le nombre de nouveaux cas colonisés chutait immédiatement (Whiteford 1995).

2) A Copenhague, la mise en place en 1981 d'une politique de ségrégation bactériologique (cohortes rassemblant les patients porteurs de PA) allait dès les années suivantes réduire de moitié la fréquence des nouveaux cas d'infection ou de colonisation chronique par PA, faisant en outre passer de 1 à 4 années l'intervalle entre la première infection par PA et la colonisation chronique par ce germe (Frederiksen 1999).

3) En 2003, la clinique pour adultes de Liverpool suivait 143 patients. Cent vingt d'entre eux (84%) étaient chroniquement colonisés par PA, dont la plupart (95/120) par une souche épidémique particulièrement transmissible et virulente (LES), capables de remplacer dans certains cas la souche initiale de PA chez des patients chroniquement colonisés.

L'instauration en 2003 d'une politique de cohortes, où les patients porteurs de la souche PA LES étaient séparés des autres patients infectés par PA a permis d'enrayer la progression de cette souche épidémique dans le second groupe (Ashish 2013).

L'idée d'organiser les soins en cohortant les patients sur une base bactériologique remonte à 30 ans. Elle s'est affinée avec les connaissances, la prudence restant a priori de mise pour les zones d'ombre.

Ci-dessous, sont repris quelques **points de repère** utiles **pour l'organisation des consultations** dans cette optique :

- les rares patients porteurs de BCC doivent être vus et hospitalisés en des lieux distincts, sans contact entre eux
- les rares patients porteurs de MNT font l'objet de la même attention
- les patients porteurs de PA constituent une cohorte, à subdiviser en cas de souche épidémique (virtuellement absente dans les centres belges : Van Daele 2006) ou multi-résistante. Une souche multi-résistante est habituellement définie par sa résistance à tous les antibiotiques d'au moins 2 classes de médicaments parmi les 3 suivantes : quinolones, aminoglycosides, β -lactames. Jusqu'ici très inhabituelle, la résistance à la Colimycine mérite également d'être prise en compte.
- les patients porteurs de MRSA, de *Pandora*, d'*Achromobacter* constituent des groupes distincts
- dans chaque cohorte, l'idée a du sens de voir en fin de consultation les patients les plus expectorants
- les patients porteurs de plusieurs germes (exemple PA et MRSA) doivent être vus en fin de consultation de la catégorie la plus menaçante (PA).

Cette politique de cohortes a fait ses preuves mais a aussi ses **limites** :

- un patient peut être porteur de plusieurs pathogènes
- il est fréquent de devoir prendre en charge en urgence un patient porteur d'un pathogène qui ne correspond pas à la cohorte du jour
- l'acquisition d'un pathogène peut être toute récente, non encore détectée
- certaines souches épidémiques particulièrement virulentes de PA sont transmissibles y compris à d'autres patients déjà colonisés par une autre souche de PA. De telles souches ne sont identifiables que par des techniques de biologie moléculaire
- les patients porteurs de BCC ne peuvent pas entrer en contact les uns avec les autres : un germe plus redoutable de ce complexe peut en remplacer un autre ...

Par rapport aux précédentes qui dataient de 2003, les dernières recommandations US (Saiman 2014) sont marquées par un changement de paradigme qu'avaient anticipé certains auteurs (Conway 2008, Hashish 2013) et bien des centres depuis longtemps: **il faut a priori limiter tout contact non virtuel entre patients** et c'est l'affaire de tous.

En les situant dans une perspective globale, le tableau 37.6 reprend les principales mesures capables d'influer, de manière directe ou indirecte, sur le contrôle des infections croisées. Ces mesures sont exigeantes et coûteuses. Quelques-unes seront détaillées plus avant.

Tableau 37.7 – Limiter les risques d'infection croisée : un enjeu essentiel et l'affaire de tous

Niveau	Exemples
1. Le système de santé national	<i>Un dépistage néonatal a le potentiel d'éviter la naissance dans une même fratrie de plusieurs enfants atteints de mucoviscidose, entre lesquels le risque de transmission d'un pathogène est important.</i>
2. L'hôpital	<p><i>Préalable éthique : acceptation du fait qu'une activité typiquement universitaire et humainement nécessaire ne soit pas rentable</i></p> <p>A. - Locaux de consultations adéquats</p> <ul style="list-style-type: none"> a) suffisamment nombreux b) bien ventilés (cf ea locaux de kinésithérapie et de fonction respiratoire : ventilation accélérée, local à pression négative ou filtre Hépa)) c) réflexion sur le trajet du patient <p>B. - Chambres d'hospitalisation : en nombre suffisant (patients « isolés, pour raison bactériologique », sans supplément privé)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'hospitaliser dans d'autres services les patients à risque bactériologique extrême (BCC, mycobactéries atypiques) <p>C. - Politique d'hygiène hospitalière (jusque dans les aspects pratiques comme l'accessibilité du matériel d'hygiène des mains)</p> <p>D. - Laboratoire de microbiologie attentif, réactif, avec lien privilégié (+ multiples techniques spécifiques)</p>
3. Le centre	<p>A. - Suivi et traitement : moins de pathogènes dans une clinique, c'est plus sûr !</p> <ul style="list-style-type: none"> a) régularité du suivi, contrôle bactériologique à chaque consultation b) cohérence de l'antibiothérapie (cf ea aussi tentatives d'éradication précoce de pathogènes : PA, BCC, MRSA ...) c) Vaccination annuelle contre la grippe <p>B. - Organisation des consultations : ségrégation bactériologique (jours & lieux)</p> <ul style="list-style-type: none"> - temps dédié suffisant et fluidité (pas de salle d'attente commune) - patients en cours de virose : local d'examen distinct - Hygiène des mains (avant et après chaque contact) : solution hydro-alcoolique <p>C. - Education du patient et de tous les intervenants</p> <p>D. - Soins à domicile : étroitement supervisés, ils sont à privilégier chaque fois que c'est raisonnable, par rapport à une hospitalisation classique</p> <p>E. - Désinfection de stéthoscope et saturomètre (solution hydro-alcoolique à 70%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Désinfection de surfaces dans les locaux à risque (kinésithérapie, spirométrie, toilettes ...) - Fonction respiratoire : évitement des appareils à circuit fermé, accessoires à usage unique ou supportant l'autoclave, filtres antibactériens ... - Kinésithérapie : matériel de nébulisation à usage unique ou soigneusement désinfecté, jamais partagé entre 2 patients ; mêmes précautions pour tout autre matériel utilisé : flutter, masque à pression expiratoire positive (PEP – masque) ... <p>F. - Ordre de visite des patients hospitalisés</p> <p>...</p>
4. Autres intervenants	<ul style="list-style-type: none"> - A l'hôpital : coordination des autres intervenants (radiologie, diabétologie ...), prenant en compte les mêmes principes de ségrégation bactériologique - En dehors de l'hôpital : cf ea viroses respiratoires en milieu professionnel - Cas particulier des patients exerçant une profession médicale ou paramédicale - Cas particulier des écoles accueillant plus d'un enfant atteint de mucoviscidose
5. Le patient	<p>A. - Compréhension du sens des mesures et des difficultés d'organisation</p> <p>B. - Évitement de principe des contacts avec d'autres patients, y compris en-dehors de l'hôpital</p> <p>C. - Hygiène des mains</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discipline en cours d'hospitalisation (séjour en chambre, port du masque dans les couloirs en cas d'examen, de revalidation ...) - Cas particulier des fratries où plusieurs enfants sont atteints de mucoviscidose

Dans le détail, l'intérêt de certaines mesures reste débattu. Ainsi en va-t-il du port d'un masque chirurgical en milieu hospitalier, préconisé parmi les 77 recommandations du texte US de référence (Saiman 2014) mais qui n'est pourtant actuellement le plus souvent pas recommandé. On conçoit aussi que l'implémentation de certaines attitudes puisse être tributaire de réalités locales. Stéthoscopes (O'Flaherty 2015) et saturomètres (Nandy 2015) méritent attention.

• Des locaux adéquats

L'importance de disposer de **locaux adéquats** est partout soulignée.

En cas de rénovation ou de construction de nouvelles unités, les considérations liées aux risques d'infection croisée sont primordiales et doivent conditionner le projet, avec notamment une **ventilation** accélérée de tous les locaux. Des locaux à pression négative (avec au moins 12 renouvellements d'air par heure, sans recirculation) sont à considérer. Ils sont en tout cas préconisés pour les endroits les plus à risque (kinésithérapie, spirométrie). Alternativement, la ventilation de ces derniers peut être assurée par des unités portables assurant au moins 12 renouvellements d'air par heure et intégrant des filtres hepa antibactériens soigneusement entretenus (Saiman 2014, Schaffer 2015).

Lors d'hospitalisations, et à la seule (rare) exception de patients partageant un même toit (essentiellement 2 enfants atteints dans une même fratrie, leur matériel de nébulisation devant rester distinct, cf infra), **les patients doivent être admis dans une chambre où ils seront seuls**. En Belgique, cette exigence fait partie du contrat signé entre l'INAMI et les 7 hôpitaux universitaires abritant un centre de référence de la mucoviscidose. Les patients porteurs des germes transmissibles les plus redoutés (BCC, MNT ...) doivent pouvoir être admis dans une unité distincte de celle qui accueille les autres patients (Saiman 2014).

Au-delà de la désinfection régulière, entre 2 patients, de surfaces contaminées, un **entretien ménager** particulièrement soigneux de l'environnement des consultations est nécessaire, avec une attention distincte pour les toilettes et les siphons d'évier. Parmi les mesures qui ont enrayé un début d'épidémie d'infections par *M. abscessus*, celles qui relevaient de ce volet étaient particulièrement stakhanovistes (Kapnadak 2015).

Notons au passage que l'eau d'un robinet ou d'une fontaine d'hôpital ne doit en tout cas pas être bue. En consultation, il est également prudent que les patients ne l'utilisent pas non plus pour se laver les mains (Doring 1996).

• La désinfection des mains

L'usage répété (Zuckerman 2009) d'une solution désinfectante par le personnel soignant (avant et après

chaque contact avec un patient), les patients (et même leurs proches à l'entrée dans un local de consultation) est efficace et doit être « naturel ». Il suppose l'accessibilité partout de ces solutions désinfectantes. Le port d'ongles artificiels est interdit chez les soignants (et déconseillé par prudence, chez les patients et leurs proches) : certaines bactéries dont PA peuvent y trouver refuge (Pottinger 1989, Saiman 2014)

• Moins de pathogènes dans une clinique, c'est plus sûr

A côté des mesures de ségrégation des patients évoquées plus haut, de la régularité d'un suivi bactériologique systématique à intervalles n'excédant en tout cas pas 3 mois, de politiques cohérentes (à défaut souvent d'être réellement consensuelles) d'antibiothérapie, les tentatives d'éradication de pathogènes détectés sont importantes et doivent être aussi précoces que possible (cf ea BCC, PA ...).

Les protocoles actuels d'éradication précoce de PA connaissent un taux d'échec non négligeable, de l'ordre de 25 % (Vidya 2015).

Jusqu'il y a peu, l'éradication de MRSA paraissait illusoire, en tout cas en présence de bronchectasies significatives. Sans que les modalités optimales n'en soient réellement définies, les données récentes sont plus encourageantes. Des protocoles se développent, graduels, tenant compte des antibiogrammes, de l'ancienneté de la colonisation, de l'importance des lésions pulmonaires. Outre les mesures locales (à appliquer aussi à d'éventuels membres de l'entourage porteurs de MRSA), ils peuvent inclure le recours à des antibiotiques oraux (association acide fusidique & rifampicine, linezolid ...), inhalés (vancomycine) et/ou intraveineux (vancomycine, teicoplanine, linezolid) (Doe 2010, Goss 2011, Vanderhelst 2013, Hall 2015, Zobell 2015).

CAS PARTICULIERS

• Quand plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints de mucoviscidose.

En 2015, 33 patients du Centre de St Luc (dont 2 paires de jumeaux) sur 204 (16.1%) appartenaient à une fratrie où au moins 2 patients étaient atteints de mucoviscidose. Dans la plupart des cas, un screening néonatal efficace aurait pu éviter ce cas de figure. Des enfants d'une même fratrie partageant habituellement un même environnement et une grande proximité, il n'est pas étonnant que si l'un est porteur de *Pseudomonas*, l'autre ou les autres le soi(en)t habituellement aussi (Grothues 1988, Picard 2004), souvent par une même souche.

Très peu de restrictions sont raisonnables au sein d'une famille mais il faut éviter de partager matériel de nébulisation, couverts, assiette et verre, brosse à dent. Il semble également préférable que les soins respiratoires

associés à de la toux (kinésithérapie, aérosols) ne soient pas pratiqués simultanément dans une même pièce.

• **Choix d'une profession de santé par un patient atteint de mucoviscidose**

Le choix de s'orienter vers une profession médicale ou paramédicale est légitime et n'est pas exceptionnel. Dans tous les cas, la désinfection fréquente des mains et une façon protectrice de tousser si l'on doit tousser (contre son coude ou dans un kleenex que l'on jette immédiatement avant de se désinfecter les mains) restent des gestes de base.

Chaque situation est à discuter au cas par cas, en fonction notamment de l'éventuelle présence de certains pathogènes au niveau des voies respiratoires et de l'importance de l'atteinte pulmonaire (Walters 2002, Saiman 2014).

La réflexion prendra notamment en compte :

1. Le risque que peut constituer pour le patient le contact avec certaines personnes ou l'activité dans certains services

Ce risque peut être d'emblée prévisible et concerne surtout :

- Les autres patients atteints de mucoviscidose (risque d'infection croisée entre ces patients : tout contact est découragé)
- Les enfants en bas âge surtout (fréquence des infections virales respiratoires dans les services de pédiatrie)
- Les patients des soins intensifs : fréquence de germes multi-résistants dont certaines souches de Pseudomonas
- Les patients âgés et/ou institutionnalisés : fréquence de MRSA et de germes multi-résistants

Il peut être imprévisible (services ouverts « au tout venant ») : services d'urgence et de radiologie en particulier.

2. Le risque que peut constituer un patient colonisé par certains germes (et leur acquisition reste toujours possible) pour des malades atteints d'autres affections :

Il est logiquement plus présent en cas de toux chronique significative. Parmi les patients/services à éviter dans ce contexte, peuvent figurer :

- Les autres patients atteints de mucoviscidose
- Les patients débilisés d'unités de soins intensifs

- Les patients immunodéprimés (oncologie, radiothérapie, hématologie ...)
- Les grands brûlés
- Les nouveau-nés
- L'accès direct à un champ opératoire (travailler auprès d'un anesthésiste semble parfois raisonnable, travailler comme instrumentiste ne le semble pas) ...

3. La pénibilité de la profession et la lourdeur du traitement

Certaines prestations, certaines spécialités sont plus contraignantes que d'autres. Des horaires réguliers et usuels favorisent un sommeil récupérateur, des repas à heures fixes et des soins réguliers.

L'âge venant et la maladie progressant, des choix judicieux en termes d'horaires, de charge de travail et d'activités proprement dites sont souhaitables et protecteurs, qu'il faut idéalement pouvoir anticiper.

• **Présence dans une école de plusieurs enfants atteints de mucoviscidose**

Prévenir ou non l'école que son enfant est atteint de mucoviscidose relève de la liberté individuelle des parents mais cette attitude est clairement encouragée parce qu'elle seule peut permettre à de multiples intervenants de protéger au mieux l'enfant dans diverses circonstances et de limiter un éventuel risque d'infection croisée.

La CFF recommande qu'en dehors des enfants vivant sous un même toit, 2 patients fréquentant la même crèche ou la même école ne se côtoient pas, ne se trouvent jamais dans une même pièce, ne succèdent pas dans une même pièce à un même bureau (Saiman 2014).

CONCLUSIONS

A priori, tout contact entre patients atteints de mucoviscidose est à éviter.

Cette vision influence l'entièreté de l'organisation des soins et concerne chaque intervenant (effort d'éducation). La seule manière d'éviter que certains patients ne se sentent stigmatisés par cette « ségrégation bactériologique » est d'en expliquer le bien-fondé et le bénéfice pour chacun.

REFERENCES

	Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K et al. Infection with transmissible strains of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. <i>JAMA</i> . 2010 ; 17; 304: 2145-2153.
	Abbott IJ, Peleg AY. <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Achromobacter</i> , and nonmeloid <i>Burkholderia</i> species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. <i>Semin Respir Crit Care Med</i> . 2015 ; 36: 99-110.
	Andréjak C, Delhaes L. Le microbiome pulmonaire en 2015 : une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques. <i>Med Sci (Paris)</i> . 2015; 31: 971-978.
	Ashish A, Shaw M, Winstanley C et al. Halting the spread of epidemic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in an adult cystic fibrosis centre: a prospective cohort study. <i>JRSM Short Rep</i> . 2013 ; 4:1. doi: 10.1258
	Baumann U, Stocklossa C, Greiner W et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. <i>J Cyst Fibros</i> . 2003 ; 2: 84-90.
	Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros</i> . 2015 : 14: 53-62.
*	Bryant JM, Grogono DM, Greaves D et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of <i>Mycobacterium abscessus</i> between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. <i>Lancet</i> . 2013 ; 381 (9877): 1551-1160.
	UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. The <i>Burkholderia Cepacia</i> complex – Suggestions for prevention and infection control. 2004 (32 pages).
	CFTR2 : http://www.cftr2.org/
	Charlson ES, Bittinger K, Haas AR et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2011 ; 184: 957-963.
	Coburn B, Wang P, Cabalero JD et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. <i>Sci Rep</i> . 2015 ; 5: 1024, doi: 10.1038/srep10241
	Conway S. Segregation is good for patients with cystic fibrosis. <i>J R Soc Med</i> . 2008 ; 101 Suppl 1:S31-35.
	Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 1996 Annual Data Report Bethesda, Maryland, August 1997.
	Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M et al. Persistent methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2008 ; 178: 814-821.
*	Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and survival in cystic fibrosis. <i>JAMA</i> . 2010 ; 303: 2386-2392.
	Doe SJ, McSorley A, Isalska B et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> at large cystic fibrosis centres. <i>J Cyst Fibros</i> . 2010 ; 9: 104-109.
	Döring G, Jansen S, Noll H et al. Distribution and transmission of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Burkholderia cepacia</i> in a hospital ward. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 1996 ; 21: 90-100.
	Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 2002 ; 34: 91-100.
	Esteves DC, Pereira VC, Souza JM et al. Influence of biological fluids in bacterial viability on different hospital surfaces and fomites. <i>Am J Infect Control</i> . 2015 Nov 12. pii:S0196-6553(15)01034-2. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.033. [Epub ahead of print]
	Festini F, Taccetti G, Mannini C et al. Patient risk of contact with respiratory pathogens from inanimate surfaces in a cystic fibrosis outpatient clinic. A prospective study over a four-year period. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 2007 ; 42: 779-784.
*	Frederiksen B, Koch C, Højby N. Changing epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). <i>Pediatr Pulmonol</i> . 1999 ; 28: 159-166.
	Gilchrist FJ, Webb AK, Bright-Thomas RJ et al. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. <i>J Cyst Fibros</i> . 2012 ; 11: 458-460.
	Goss CH, Muhlebach MS. Review: <i>Staphylococcus aureus</i> and MRSA in cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros</i> . 2011 ; 10: 298-306
	Govan JR, Brown PH, Maddison J et al. Webb AK. Evidence for transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> by social contact in cystic fibrosis. <i>Lancet</i> . 1993 ; 342(8862):15-19.
	Green DM, Collaco JM, McDougal KE et al. Heritability of respiratory infection with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> . 2012 ; 161: 290-5.
	Grimwood K, Kidd TJ, Tweed M. Successful treatment of cepacia syndrome. <i>J Cyst Fibros</i> . 2009 ; ;8: 291-293.
	Hall H, Gadhok R, Alshafi K et al. Eradication of respiratory tract MRSA at a large adult cystic fibrosis centre. <i>Respir Med</i> . 2015 ; 109: 357-363.
	Grothues D, Koopmann U, von der Hardt H et al. Genome fingerprinting of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> indicates colonization of cystic fibrosis siblings with closely related strains. <i>J Clin Microbiol</i> . 1988 ; 26: 1973-1977.
	Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL et al . GOAL (the G551D Observation-AL) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015;60(5):703-712.
	Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> is a marker of poor survival in cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 1992 12(3):158-161.
	Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 ; 60: 703-712.
*	Højby N, Rosendal K. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in patients treated at a cystic fibrosis centre. <i>Acta Pathol Microbiol Scand B</i> . 1980 ; 88: 125-131.
	Hu H, Johani K, Gosbell IB et al. Intensive care unit environmental surfaces are contaminated by multidrug-resistant bacteria in biofilms: combined results of conventional culture, pyrosequencing, scanning electron microscopy, and confocal laser

	microscopy. <i>J Hosp Infect.</i> 2015 ; 91: 35-44.
*	Isles A, Maclusky I, Corey M et al. <i>Pseudomonas cepacia</i> infection in cystic fibrosis: an emerging problem. <i>J Pediatr.</i> 1984 ; 104 : 206-210.
***	Jain M, Saiman LM, Sabadosa K et al. Point: does the risk of cross infection warrant exclusion of adults with cystic fibrosis from cystic fibrosis foundation events? <i>Chest.</i> 2014 ; ;145: 678-680.
***	Jones AM. <i>Infection control.</i> in Hodson and Geddes' <i>Cystic fibrosis</i> , A Bush, D Bilton, M Hodson Eds, CRC Press 2015, Chapter15 : 196-202.
	Kapnadak SG, Hisert KB, Pottinger PS et al. Infection control strategies that successfully controlled an outbreak of <i>Mycobacterium abscessus</i> at a cystic fibrosis center. <i>Am J Infect Control.</i> 2015 ; Oct 3. pii: S0196-6553(15)00940-2. doi: 10.1016/j.ajic.2015.08.023. [Epub ahead of print]
	Kazachkov M, Lager J, LiPuma J et al. Survival following <i>Burkholderia cepacia</i> sepsis in a patient with cystic fibrosis treated with corticosteroids. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2001 ; 32: 338-340.
*	Kerem E, Corey M, Gold R et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>J Pediatr.</i> 1990 ;116: 714-719.
*	Høiby N, Rosendal K. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in patients treated at a cystic fibrosis centre. <i>Acta Pathol Microbiol Scand B.</i> 1980 ; 88: 125-31.
	Leung JM, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2013 ; 34: 124-134.
	Lim SZ, Fitzgerald DA. Cystic fibrosis frequently asked questions. How effective is infection control at preventing the spread of resistant bacteria in the sputum of patients with CF? <i>Paediatr Respir Rev.</i> 2015 ; 16: 110-111.
	LiPuma JJ, Dasen SE, Nielson DW et al. Person-to-person transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> between patients with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1990;336:1094-1096.
*	Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early <i>pseudomonas</i> colonisation in cystic fibrosis. <i>Lancet.</i> 1985 Apr 13; 1 (8433):865.
	Lorè NI, Iraqi FA, Bragonzi A. Host genetic diversity influences the severity of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia in the Collaborative Cross mice. <i>BMC Genet.</i> 2015 Aug 28;16:106.
	Mahenthiralingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome. <i>Paediatr Respir Rev.</i> 2014; 15 Suppl 1:13-5.
	Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Gibson RL et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in vitro phenotypes distinguish cystic fibrosis infection stages and outcomes. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2014 ;190: 289-297.
	Martiniano SL, Nick JA. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis. <i>Clin Chest Med.</i> 2015 ; 36: 101-15.
	Nandy P, Lucas AD, Gonzalez EA et al. Efficacy of commercially available wipes for disinfection of pulse oximeter sensors. <i>Am J Infect Control.</i> 2015 ; Nov 14. pii: S0196-6553(15)01029-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.028. [Epub ahead of print]
	Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R et al. Clinical outcome after early <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis. <i>J Pediatr.</i> 2001 ; 138: 699-704.
	O'Flaherty N, Fenelon L. The stethoscope and healthcare-associated infection: a snake in the grass or innocent bystander? <i>J Hosp Infect.</i> 2015 ; 91: 1-7.
	Panagea S, Winstanley C, Walshaw MJ et al. Environmental contamination with an epidemic strain of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a Liverpool cystic fibrosis centre, and study of its survival on dry surfaces. <i>J Hosp Infect.</i> 2005 ; 59: 102-107.
	Park IK, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2015 ; 36: 217-224.
	Picard E, Aviram M, Yahav Y et al. Familial concordance of phenotype and microbial variation among siblings with CF. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2004 ; 38: 292-297.
	Pottinger J, Burns S, Manske C et al. Bacterial carriage by artificial versus natural nails. <i>Am J Infect Control.</i> 1989 ; 17: 340-344.
	Qvist T, Gilljam M, Jönsson B, Taylor-Robinson D et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015 ;14: 46-52.
	Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H et al. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. <i>Chest.</i> 2009 ; 136: 1554-1560.
	Registre Belge de la Mucoviscidose, Belgisch Mucoviscidose Register -, Belgium, Scientific Institute of Public Health, Annual Data Report BMR – RBM 2013.
	Rosenfeld M, Bernardo-Ocampo C, Emerson J et al. Prevalence of cystic fibrosis pathogens in the oropharynx of healthy children and implications for cystic fibrosis care. <i>J Cyst Fibros.</i> 2012 ; 11: 456-457.
	Roux AL, Catherinot E, Ripoll F et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. <i>J Clin Microbiol.</i> 2009 ;47: 4124-4128.
	Roux AL, Catherinot E, Soismier N et al. Comparing <i>Mycobacterium massiliense</i> and <i>Mycobacterium abscessus</i> lung infections in cystic fibrosis patients. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015 ; ;14: 63-9.
**	Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. <i>Curr Opin Infect Dis.</i> 2011 ; 24: 390-395.
***	Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ et al. Cystic Fibrosis Foundation; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014 ; 35 Suppl 1:S1-S67.
	Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis. <i>Chest.</i> 2015 Jul 23. doi: 10.1378/chest.15-0676. [Epub ahead of print]
**	Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. <i>J Hosp Infect.</i> 2015 ; ; 89: 309-313.
	Shearing V, Duff AJ, Denton M. <i>Mycobacterium abscessus</i> in people with cystic fibrosis: considerations for psychosocial care.

	Lancet Respir Med. 2015 ; 3: 832-834.
	Shepherd SL, Goodrich EJ, Desch J et al. Counterpoint: does the risk of cross infection warrant exclusion of adults with cystic fibrosis from cystic fibrosis foundation events? No. Chest. 2014; 145: 680-683.
	Stern M, Bertrand DP, Bignamini E et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014 ; 13 Suppl 1: S43-59.
	Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ Jr. Early eradication of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2010 ; 11: 177-184.
	Zimakoff J, Høiby N, Rosendal K et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. J Hosp Infect. 1983 ; 4: 31-40.
*	Thomassen MJ, Demko CA, Doershuk CF et al. Pseudomonas cepacia: decrease in colonization in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1986 ; 134 : 669-71.
*	Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet. 1991 Sep 21;338(8769):725-6
	Van Daele S, Vanechoutte M, De Boeck K et al. Survey of Pseudomonas aeruginosa genotypes in colonised cystic fibrosis patients. Eur Respir J. 2006 ; 28: 740-747.
	Vanderhelst E, De Wachter E, Willekens J et al. Eradication of chronic methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis patients. An observational prospective cohort study of 11 patients. J Cyst Fibros. 2013 ; 12: 662-666.
	Vidya P, Smith L, Beaudoin T et al . Chronic infection phenotypes of Pseudomonas aeruginosa are associated with failure of eradication in children with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct 22. [Epub ahead of print]
*	Walters S. Health service careers for people with cystic fibrosis. J R Soc Med. 2002; 95 Suppl 41:41-51.
	Weidmann A, Webb AK, Dodd ME et al. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. J Cyst Fibros. 2008 ; 7: 409-411.
	Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH et al. Outcome of Burkholderia (Pseudomonas) cepacia colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. Thorax. 1995 ; 50: 1194-1198.
	Zhao J, Elborn S, LiPuma J. Airway infection and the microbiome. In « Cystic Fibrosis » ERS Monogr, Mall M & Elborn J Ed, 2014 ; 64 : 32-46.
	Zobell JT, Epps KL, Young DC et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2015 ; 50: 552-559.
	Zuckerman JB, Zuaro DE, Prato BS et al. Infection Control Study Group. Bacterial contamination of cystic fibrosis clinics. J Cyst Fibros. 2009 ; 8: 186-192.
	Zuckerman JB, Clock SA, Prato BS et al. Saiman L. Air contamination with bacteria in cystic fibrosis clinics: implications for prevention strategies. Am J Respir Crit Care Med. 2015 ; 191: 598-601.