



Colonisation bronchique à *Stenotrophomonas maltophilia* : Facteurs épidémiologiques ? Que faire ?

Dr LEROY Sylvie – BOUHLEL Linda
CHU de NICE
Atelier **VM-At2**.

Vendredi 27 novembre de 14h00 à 16h00.

Les objectifs de l'atelier

1. Qui est « *Stenotrophomonas maltophilia* » ?
 1. Caractéristiques microbiologiques ,Habitat
 2. Pouvoir pathogène
 3. Epidémiologie
2. Quelles pathologies sont concernées par la colonisation chronique bronchique ?
3. Quels sont les impacts de *S. Maltophilia* sur ces pathologies ?
4. Quelles résistances et quelles stratégies thérapeutiques ?

Stenotrophomonas maltophilia

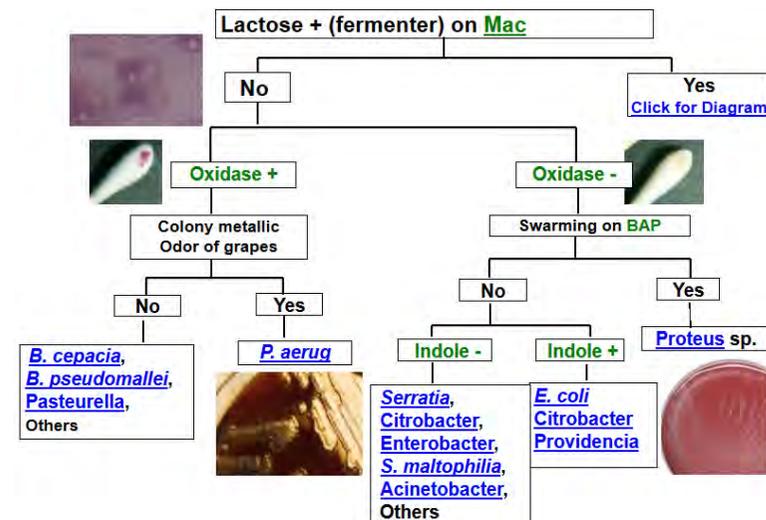
- **Nombreux changements taxonomiques:**

- 1961: *Pseudomonas maltophilia* (puis *Xanthomonas maltophilia*)
- 1993: *Stenotrophomonas maltophilia*

Parmi les BGN aérobies strictes non fermentaires, cette bactérie est, par ordre de fréquence décroissante, le troisième germe après *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*

- **Caractéristiques biologiques:**

- Bacilles à **Gram négatif**, droits, mobiles
- **Aérobic strict**,
- Culture à 37°C sur tous les types de milieux
- Colonies rondes, lisses, non hémolytiques.
- Catalase +, oxydase –
- Ne fermente pas le glucose
- Réduction des nitrates en nitrites négative
- LDC, esculine, gélatine, Dnase, ONPG positifs, Indol, urée négatifs.
- Oxydation des sucres : glucose, lactose, maltose + ; mannitol –



« The most worrisome threat among unusual non-fermentative Gram-Negative Bacilli » Fihman V, J Infect. 2012

Habitat

- **Environnement naturel :**
 - Bactérie ubiquiste, largement répandue dans l'environnement (eaux, sols, plantes, aliments..),
 - Présent dans la flore intestinale de l'homme et de nombreux animaux.
- **Environnement nosocomial :** Germe nosocomial opportuniste
 - Capacité à survivre dans un milieu hydrique ou sur un support inerte (tube d'aspiration, nébuliseur, endoscope, éviers...)
 - Sélectionné par les carbapénèmes ?
- **Formation d'un biofilm** sur les surfaces et les cellules de l'épithélium bronchique .
 - Dispose d'un flagelle
 - Produit de nombreux enzymes (DNase, RNase, protéase).
 - Résistante au système immunitaire grâce aux LPS de sa membrane via le complément.

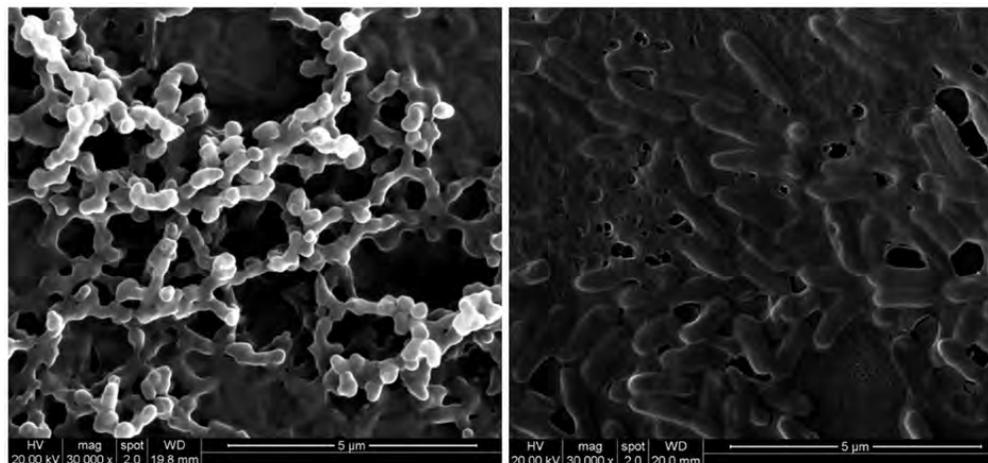


Figure 3. SEM of the strain Sm1219 of *S. maltophilia* biofilm made in 8 h (left) and 24 h (right).

Rôle pathogène

- **Germe peu virulent, mais opportuniste** chez patients immunodéprimés
- **Facteurs de risque d'acquisition :**
 - processus cancéreux (++) hématologique),
 - transplantation d'organes,
 - VIH,
 - mucoviscidose,
 - hospitalisation prolongée,
 - admission en soins intensifs,
 - ventilation mécanique,
 - présence de cathéters (vasculaires, urinaires, biliaires),
 - traitements par corticoïdes ou immunosuppresseur, antibiothérapie large spectre
- **Infections nosocomiales variées**
 - bactériémies, méningites, urinaires, oculaires, péritonites chez les dialysés, infections des tissus mous.
 - septicémies, graves et difficiles à traiter en raison de la résistance

Les infections pulmonaires sont rares, la présence de *S.maltophilia* au niveau des sécrétions bronchiques signe la plupart du temps une colonisation.

Epidémiologie chez des populations cibles

- **Prévalence en hospitalisation :**
 - USA: 12% (2005) vs 4% (1996)
 - France: 9.7% (2011) vs 5.9% (2001) sur 583 patients
- **Les patients avec maladies respiratoires les plus à risque sont :**
 - **Patients avec IRA en USI** : 2 % d'entre eux développent une infection ou une colonisation à *S. maltophilia*
 - **BPCO sévères** en exacerbations : *S. maltophilia* est isolé dans 3 % des isolats
 - **Mucoviscidose** : 5-15 % des sujets.
 - **Bronchectasies** hors mucoviscidose
 - **ID en réanimation** : 38 % de *S. maltophilia*
- **Transmission hors hôpital:**
 - Acquisition sporadique (environnementale) ++
 - Transmission croisée: +/-

LiPuma JJ Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23(2):299 –323

*“Interpatient transmission can be found but the majority of *S. maltophilia* infections in CF results from independent acquisition, most likely from environmental sources.”*



Epidémiologie côté microbiologie

Etude prospective multicentrique française

- 46400 souches bactériennes recueillies en 6 mois
- 170 BGN non fermentants (0,37%)
 - 77 infections
 - **81 colonisations**
- 73 % des souches acquises à l' hôpital et 27 en communautaire
- Place du *Stenotrophomonas maltophilia*
 - 1ere bactérie en fréquence (38%)
 - 50% des causes d' infections
 - Le poumon est le premier site concerné
 - Mortalité de 30%

Fihman V Journal of Infection 2012; 64:391-398

Définition

Quelle est la définition de la colonisation bronchique à *Stenotrophomonas maltophilia* ?



- Aucune validée
- Toute identification de la bactérie sans critère d'infection
- Identifications répétées de la bactérie sur 12 mois
- Sérologie positive

Les définitions

Pas de définition validée de la colonisation chronique pour SM :

Ce qui **est proposé** (1) :

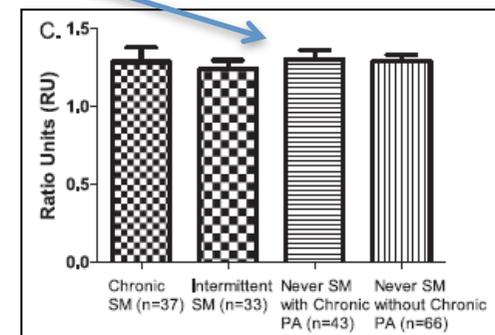
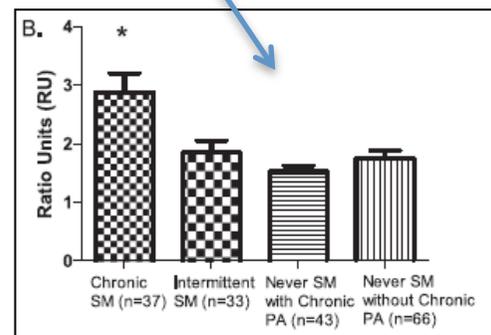
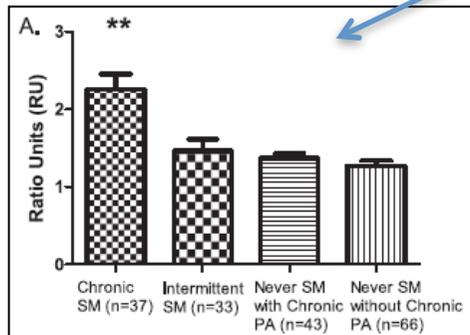
–Colonisation chronique :

- ≥ 2 expectorations ou cultures de LBA dans les 12 derniers mois

–Présence intermittente :

- 1 expectoration ou LBA positif pour SM dans les 12 mois ou plus

Certains proposent d'ajouter les examens sérologies ELISA (1)
(3 antigènes reconnus : flagelline, bactérie entière, protéase,) :



1- Waters V Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 635-640



Bronchectasies non mucoviscidosiques

*Et *stentrophomonas maltophilia**

Bronchectasies

Quel pourcentage de patients bronchectasiques sont porteurs de *stentrophomonas maltophilia* ?



- 0 – 5%
- 5 – 10%
- 10 – 18%
- Sup à 18%

Bronchectasies

Quel pourcentage de patients bronchectasiques sont porteurs de *stentrophomonas maltophilia* ?



- 0 – 5%
- 5 – 10%
- 10 – 18%
- Sup à 18%

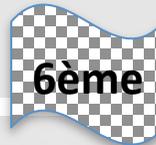
Bronchectasies

Cohorte prospective de NCF bronchectasies : 245 patients 2006 à 2012 (Louvain)

- Mortalité globale de 20.4% ; Mortalité de 55% si NCFB et BPCO
- Facteur de mortalité : âge (HR Z 1.045), nombre de lobes atteints (HR Z 1.53), formes de DDB avec BPCO(HR 2.12)

Gender M/F	49%/51%
Median age (years)	68 (IQR 56–78)
Total n° of different bacterial species in retrospective sputa	1 (IQR 0–2)
Number of exacerbations	1 (IQR 0–3)/year

FEV ₁ %	70% ± 27%
FVC%	87% ± 25%
Bacteria isolated in sputa	
- <i>Haemophilus influenzae</i>	18.8%
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	14.6%
- <i>Staphylococcus aureus</i>	13.5%
- <i>Aspergillus spp.</i>	11.4%
- <i>Moraxella catarrhalis</i>	7.8%
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6.9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> status	
	Never 78.8%
	Free 9.4%
	Intermittent 3.6%
	Chronic 8.2%



1- Goeminne P Respiratory Medicine 2014; 108, 287-296

Bronchectasies

Cohorte retrospective anglaise de 2007 à 2009

- 155 patients

Aetiology	n	Study population (%)
Idiopathic	57	36.7
Post – infectious	33	21.3
Chronic obstructive pulmonary disease	16	10.3
Immunodeficiency (including common variable immunodeficiency, specific antibody deficiency)	10	6.5
Asthma	10	6.5
Rheumatoid arthritis	7	4.5
Other connective tissue disease	1	0.7
Inflammatory bowel disease	4	2.6
Pink's disease (Mercury Poisoning)	4	2.6
Reflux disease/Hiatus Hernia	3	1.9
Wegener's granulomatosis	2	1.3
Young's syndrome	1	1.3
Familial	2	1.3
Primary ciliary dyskinesia	1	0.7
ABPA	2	1.3
Lymphoma	2	1.3
Total	155	100

Species	Number of individual patients culture positive for this organism (% cohort)
1. <i>Haemophilus influenzae</i>	89 (57.4)
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76 (49.0)
3. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	51 (32.9)
4. <i>Moraxella catarrhalis</i>	38 (24.5)
5. Methicillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	31 (20.0)
6. <i>Escherichia coli</i>	20 (12.9)
7. <i>Aspergillus fumigatus</i>	16 (10.3)
8. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	25 (16.3)
9. <i>Serratia</i> spp.	15 (9.7)
10. <i>Klebsiella</i> spp.	22 (14.2)
11. <i>Candida</i> spp.	17 (11.0)
12. <i>Acinetobacter</i> spp.	10 (6.5)
13. <i>Enterobacter cloacae</i>	8 (5.2)
14. <i>Proteus mirabilis</i>	8 (5.2)
15. <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	11 (7.1)
16. <i>Mycobacterium</i> spp.	5 (3.2)
17. Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	4 (2.6)
18. <i>Morganella morganii</i>	4 (2.6)
19. <i>Citrobacter koseri</i>	3 (1.9)
20. <i>Comamonas testosteroni</i>	2 (1.3)
21. <i>Pseudomonas otitidis</i>	2 (1.3)
22. Others	8 (5.2)



1- Mc Donnell M Respiratory Medicine 2015; 109, 716-726

Bronchectasies

Quels sont les critères déterminants la morbi-mortalité des patients bronchectasiques?



- L'étiologie des bronchectasies
- L'âge
- Le niveau de VEMS
- La colonisation à *stentrophomonas maltophilia*
- La colonisation à *pseudomonas aeruginosa*
- Aucun de ces critères

Bronchectasies

Quels sont les critères déterminants la morbi-mortalité des patients bronchectasiques?



- L'étiologie des bronchectasies
- L'âge
- Le niveau de VEMS
- La colonisation à *stentrophomonas maltophilia*
- La colonisation à *pseudomonas aeruginosa*
- Aucun de ces critères

ORIGINAL ARTICLE



The Bronchiectasis Severity Index An International Derivation and Validation Study

James D. Chalmers¹, Pieter Goeminne², Stefano Aliberti³, Melissa J. McDonnell^{4,5}, Sara Lonni³, John Davidson⁴, Lucy Poppelwell¹, Waleed Salih¹, Alberto Pesci³, Lieven J. Dupont², Thomas C. Fardon¹, Anthony De Soyza^{4,5}, and Adam T. Hill⁶

Am J Respir Crit Care Med 2014; 189; 576–585

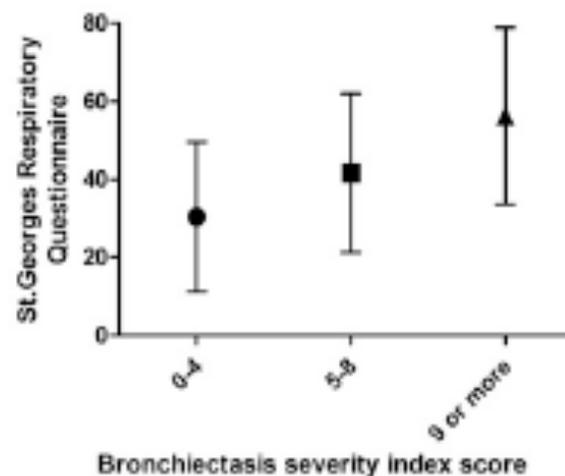
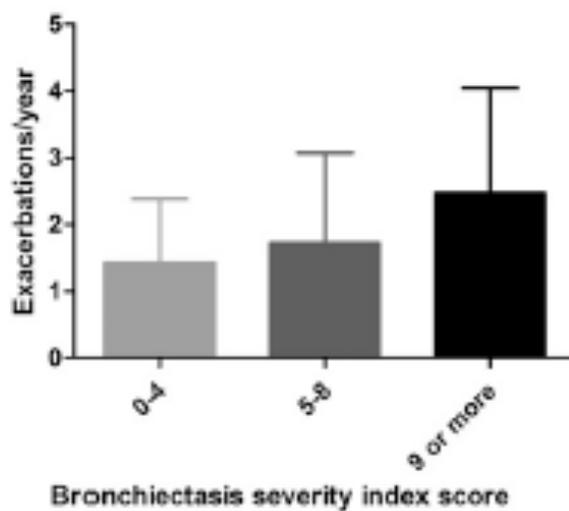
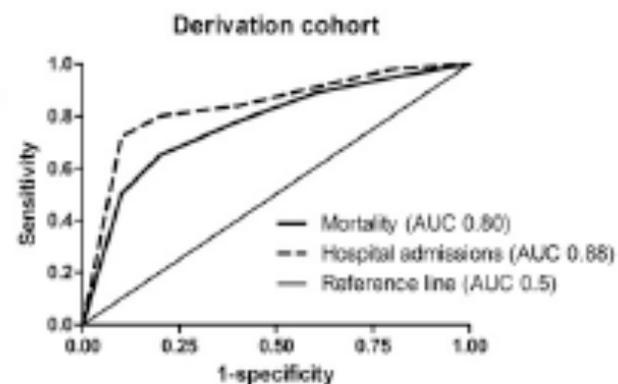
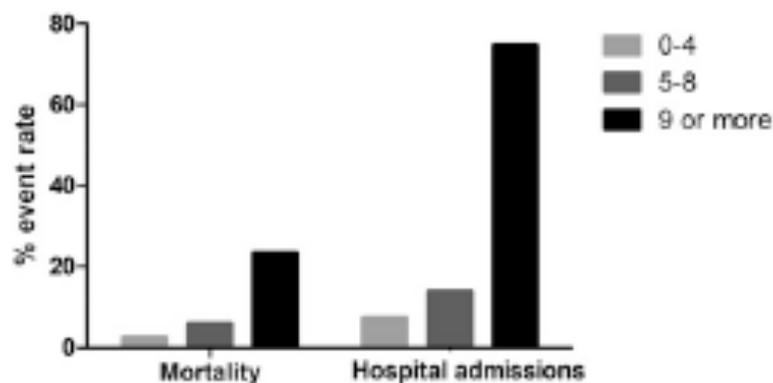
Severity Marker	HR (95% CI) for Hospital Admissions during Follow-up	HR (95% CI) for Mortality	Score Points
Age, yr			
<50	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
50-69	1.38 (0.73-2.56)	2.21 (0.28-17.5)	2
70-79	1.50 (0.79-2.82)	8.57 (1.15-63.63)	4
80+	1.76 (0.89-3.50)	23.16 (3.09-173.7)	6
BMI			
<18.5	1.23 (0.73-2.08)	2.25 (1.09-4.67)	2
18.5-25	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
26-29	0.90 (0.62-1.30)	0.91 (0.46-1.81)	0
30 or more	1.14 (0.76-1.70)	1.38 (0.68-2.81)	0
FEV ₁ % predicted			
>80	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
50-80	1.17 (0.74-1.85)	1.34 (0.67-2.67)	1
30-49	1.40 (0.68-2.85)	1.58 (0.72-3.46)	2
<30	1.52 (1.03-2.25)	4.47 (1.60-12.53)	3
Hospital admission before study			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	13.5 (9.40-19.46)	2.43 (1.30-4.53)	5
Exacerbations before the study			
0	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
1-2	1.67 (0.78-3.58)	1.78 (0.80-3.98)	0
3 or more	2.25 (0.89-5.70)	2.03 (1.02-4.03)	2
MRC dyspnea score			
1-3	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
4	2.42 (1.66-3.52)	1.05 (0.50-2.20)	2
5	2.69 (1.59-4.53)	1.15 (0.50-2.63)	3
Pseudomonas colonization			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	2.16 (1.36-3.43)	1.58 (0.75-3.34)	3
Colonization with other organisms			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	1.66 (1.12-2.44)	1.10 (0.54-2.24)	1
Radiological severity: ≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	1.48 (1.02-2.15)	1.05 (0.57-1.94)	1

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MRC = Medical Research Council.
 All factors found to be significantly associated with either mortality or hospital admissions were included in the derivation of the severity score.

TABLE 3 The Bronchiectasis Severity Index

Domain	Points
Age years	
<50	0
50-69	2
70-79	4
≥80	6
Body mass index kg·m⁻²	
<18.5	2
≥18.5	0
FEV₁ % predicted	
>80	0
50-80	1
30-49	2
<30	3
Hospital admissions in the past 2 years	
Yes	5
No	0
Exacerbation frequency in the past 12 months	
0-2	0
≥3	2
MRC dyspnoea score	
1-3	0
4	2
5	3
Bacterial colonisation	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Other potentially pathogenic microorganisms	1
None	0
Radiological severity	
≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis	1
<3 lobes involved	0

0-4 points: low risk of hospitalisation and mortality; 5-8 points: moderate risk of hospitalisation and mortality; ≥9 points: high risk of hospitalisation and mortality. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; MRC: Medical Research Council.



Les recommandations concernent-elles *Stenotrophomonas* ?

NON

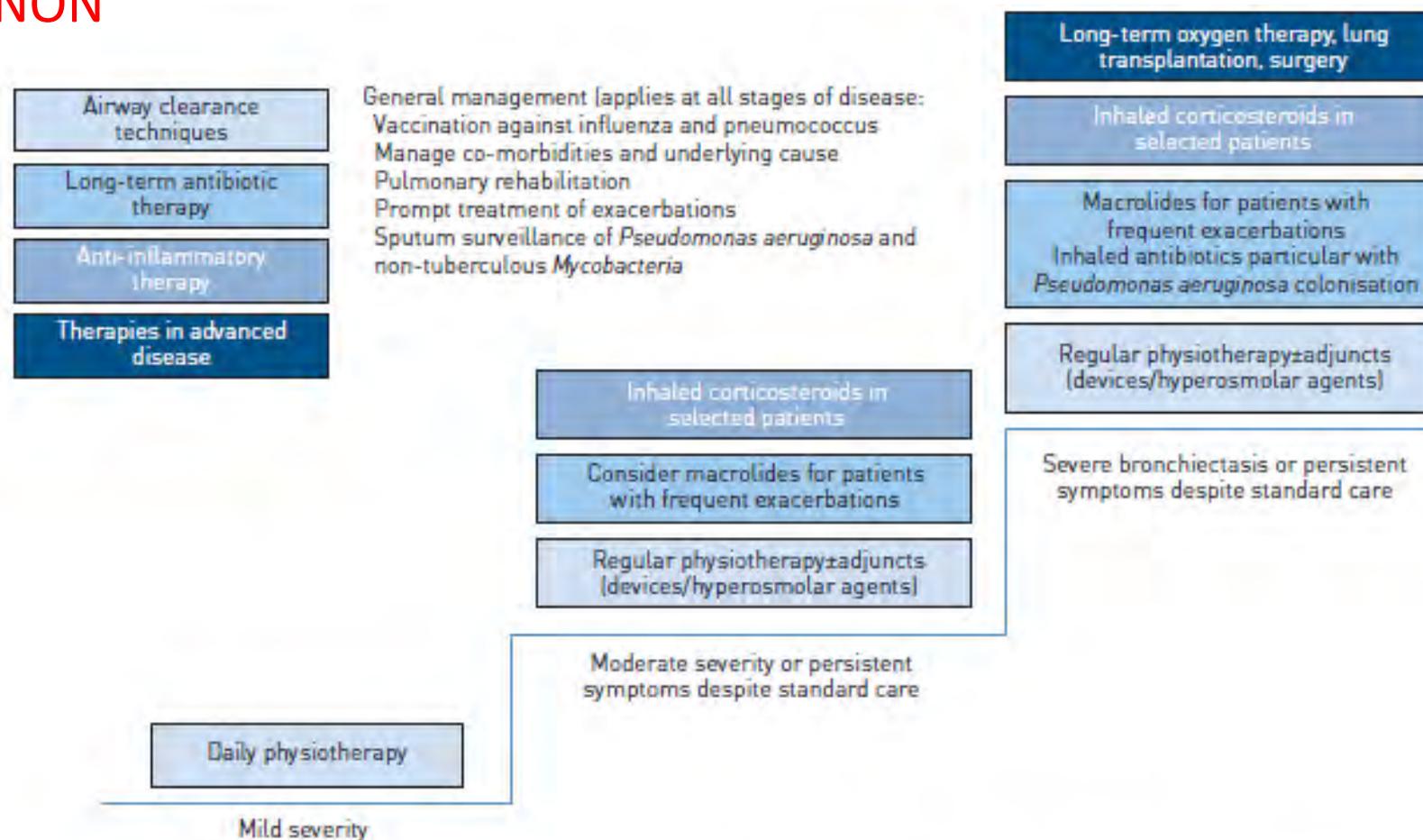


FIGURE 2 The stepwise management of non-CF bronchiectasis. Alternative oral antibiotics such as β -lactams or tetracyclines may be appropriate for patients intolerant or not suitable for macrolides.

1- Chalmers M *Eur Respir J* 2015; 45: 1446–1462

Bronchectasies

Le *Stenotrophomonas* est fréquemment impliqué dans les PAC des patients bronchectasiques ?



- OUI
- NON
- Aucune étude disponible

Bronchectasies

Le *Stenotrophomonas* est fréquemment impliqué dans les PAC des patients bronchectasiques ?



- OUI
- NON**
- Aucune étude disponible

Bronchectasies

Etude prospective de 3495 PAC hospitalisées de 2000-2011

- 90 cas de bronchectasies (2%)

Variable	NCFBE-CAP (n = 90)	CAP (n = 3405)	p-Value ^a
Demographic			
Age (years), mean ± SD	73 ± 14	65 ± 19	0.001
Age ≥65 years, n (%)	73 (81)	1996 (58.6)	< 0.001
Sex (male), n (%)	31 (34.4)	22,087 (61.3)	< 0.001
Smoking, n (%)			< 0.001
No smoker	56 (62.2)	1512 (44.8)	
Current smoker	6 (6.7%)	860 (25.5)	
Ex-smoker	28 (31.1)	1005 (29.8)	
Alcohol, n (%)			0.133
No alcohol consumer	80 (89.9)	2732 (81.6)	
Current alcohol consumer	9 (8.2)	495 (14.8)	
Ex-alcohol consumer	35 (2.7)	122 (3.6)	
Previous antibiotic, n (%)	32 (37.6)	711 (21.8)	< 0.001
Nursing home residence, n (%)	3 (3.3%)	82 (2.4)	0.584
Influenza vaccine, n (%)	42 (60.0)	1167 (41.5)	< 0.001
Pneumococcal vaccine, n (%)	24 (34.8)	397 (14.2)	< 0.001
Inhaled corticosteroid, n (%)	47 (52.8)	525 (15.6)	< 0.001
Systemic corticosteroid, n (%)	4 (5.1)	47 (1.5)	0.012
Number of comorbidities ≥2, n (%)	39 (43.3)	847 (24.9)	< 0.001

1- Polverino *E Journal of Infection* 2015 ; in press, 1-9

Bronchectasies

Etude prospective de 3495 PAC de 2000-2011

- 90 cas de bronchectasies (2%)

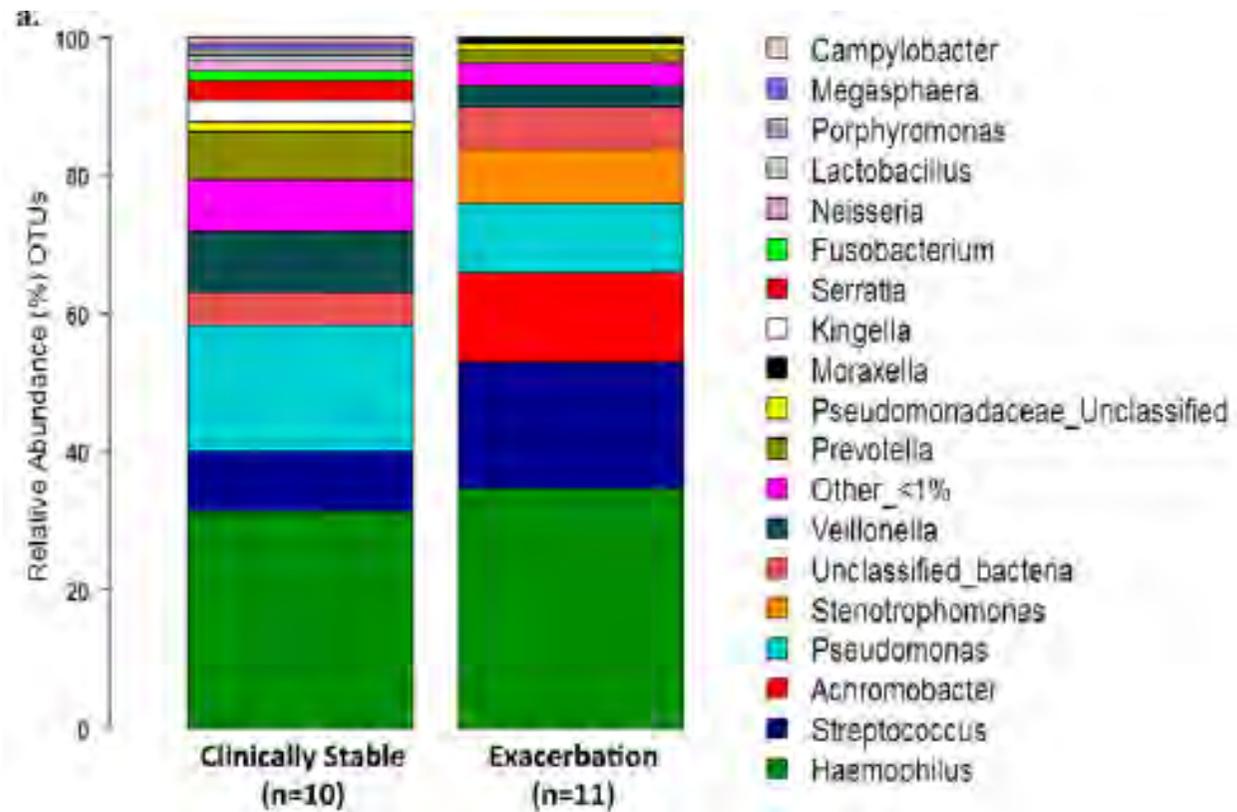
Microorganism	NCFBE-CAP (n = 45)	CAP (n = 1399)	p-Value ^a
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 (44.4)	598 (42.7)	0.821
Respiratory virus	4 (8.9)	206 (14.8)	0.274
Mixed	8 (17.8)	18 (1.3)	0.335
Atypical bacteria	2 (4.4)	12 (0.9)	0.576
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (2.2)	7 (0.5)	1.000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1 (2.2)	39 (2.8)	1.000
<i>Coxiella burnetii</i>	0 (0)	22 (1.6)	1.000
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (2.2)	100 (7.1)	0.163
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^b	1 (2.2)	26 (1.9)	0.578
Enterobacteriaceae			
<i>Escherichia coli</i>		123 (0.9)	0.068
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		6 (0.4)	0.827
<i>Proteus mirabilis</i>		1 (0.1)	0.969
<i>Providencia stuartii</i>		1 (0.1)	1.000
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (4.4)	43 (3.1)	0.413
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0)	5 (0.4)	0.853
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0 (0)	1 (0.1)	0.969
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6.7)	28 (2.0)	0.069
Others <i>Streptococcus</i>	2 (4.4)	16 (1.0)	0.106
<i>Streptococcus constans</i>	1 (2.2)	2 (0.1)	0.091
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (2.2)	9 (0.6)	0.272
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0)	5 (0.4)	1.000
Others	0 (0.0)	61 (4.4)	0.139

Pas de *Stenotrophomonas maltophilia* ??

1- Polverino E Journal of Infection 2015 ; in press, 1-9

Bronchectasies

Microbiote des bronchectasies en phase stable et lors d'une exacerbation
40 patients



1- Tunney M Am J Respir Crit Care Med 2013 ; 187, 1118–1126

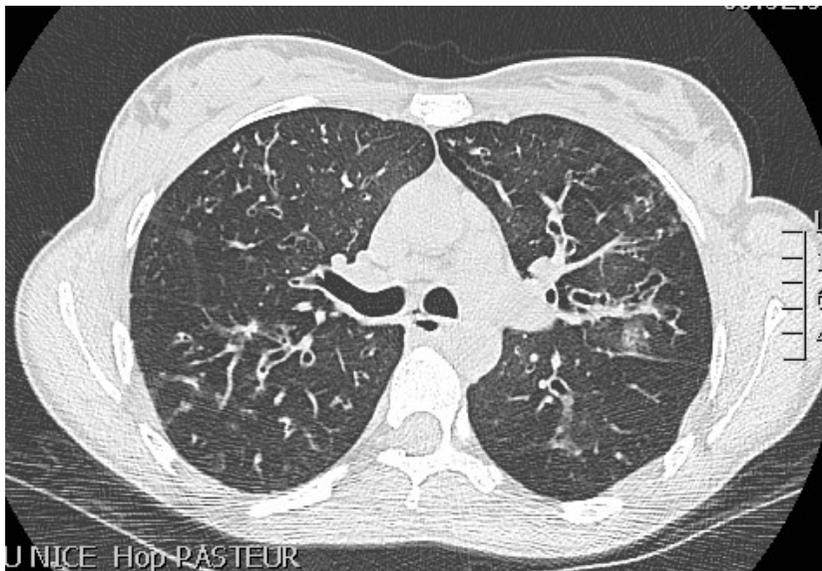


Mucoviscidose

*Et *Stenotrophomonas maltophilia**

Cas clinique 1

- Elaine B, 35 ans
 - 2^{ème} d'une fratrie de 5
 - mucoviscidose diagnostiquée à l'âge de 11 mois sur retard staturo pondéral,
 - mutations : 1471 Del A homozygote.
 - VEMS moyen 1.6 litre (60%)
 - Colonisation chronique à *pseudomonas aeruginosa*, présence intermittente de *staphylocoque aureus*
 - ABPA
 - insuffisance pancréatique exocrine



Elaine B

Tableau d'exacerbation respiratoire typique

*Le *Stenotrophomonas* a déjà été identifié deux fois dans l'année écoulée

Prélèvement respiratoire - Origine : Mucoviscidose			
purulent			
N°3			
10 à 25 par champ			
cellules épithéliales <10 par champ			
flore pauvre rares levures			
flore commensale de l'oropharynx avec			
Seuil de significativité clinique $\geq 10^7$ UFC/ml pour ECBC et $\geq 10^5$ UFC/ml pour AET			
1: Haemophilus influenzae : 10^8 UFC /ml			
2: Stenotrophomonas maltophilia : 10^8 UFC /ml			
3: Moisissures envoyées en Mycologie pour identification : 10^2 UFC / ml			
4: Pseudomonas aeruginosa : 10^2 UFC / ml			
Absence de "B. cepacia complex" en culture après incubation prolongée.			
	1: H.influenzae	2: S.maltophilia	4: P.aeruginosa
Pénicilline G	I		
Amoxicilline	S		
Amoxicilline + ac clavulanique	S		
Ticarcilline		R	S
Ticarcilline + ac clavulanique		S	S
Pipéracilline		R	S
Piperacilline Tazobactam		R	S
Imipénème		R	S
Méropénème		R	S
Céfalotine	S		
Ceftriaxone	S		
Ceftazidime		R	S
Céfépime		R	S
Cefixime	S		
Aztréonam		R	S
Gentamicine	S	R	R
Tobramycine		R	R
Amikacine		R	R
Acide nalidixique	S		
Ciprofloxacine		R	S
Tétracycline	S		
Cotrimoxazole	R	S	R
Rifampicine	S		
Fosfomycine		R	S

En France, chez quel pourcentage de patients atteints de mucoviscidose identifie-t-on du *Stenotrophomonas maltophilia* ?

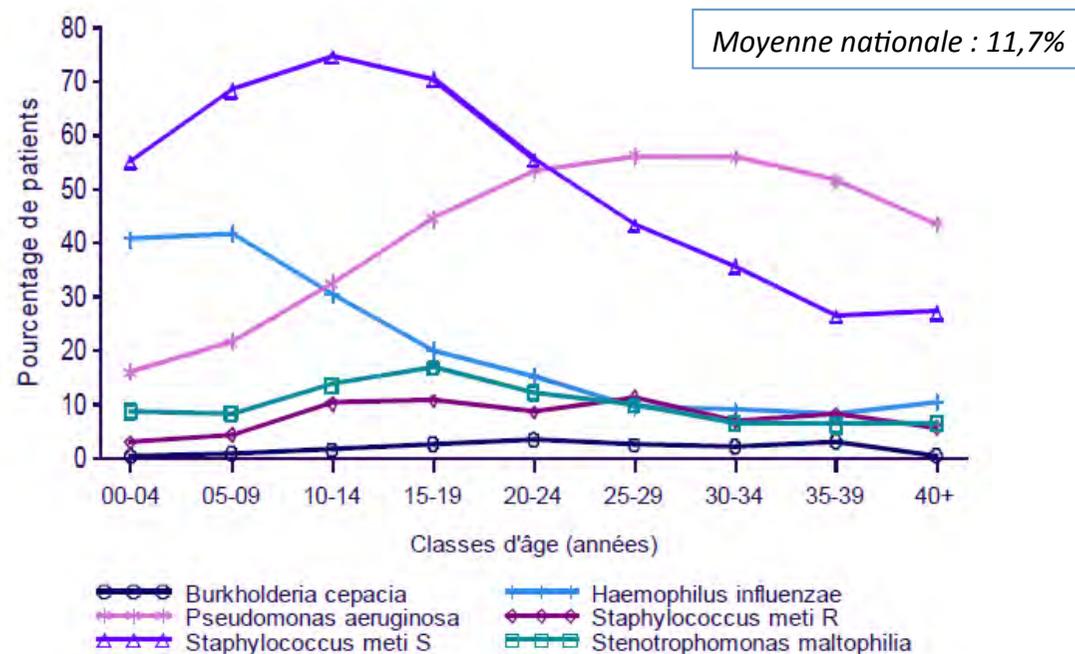


- 0 - 5%
- 5% - 10%
- 10 - 15%
- Plus de 15%

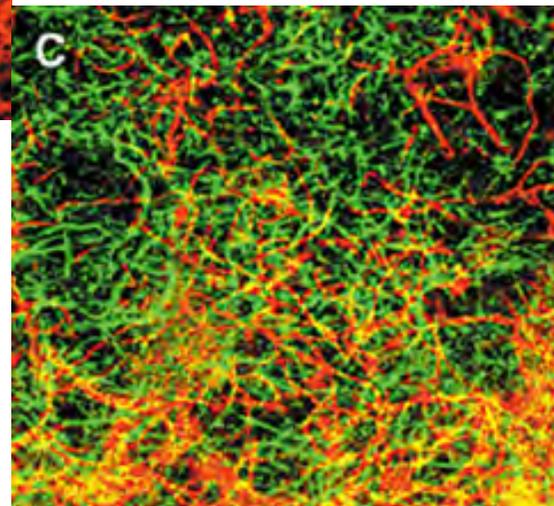
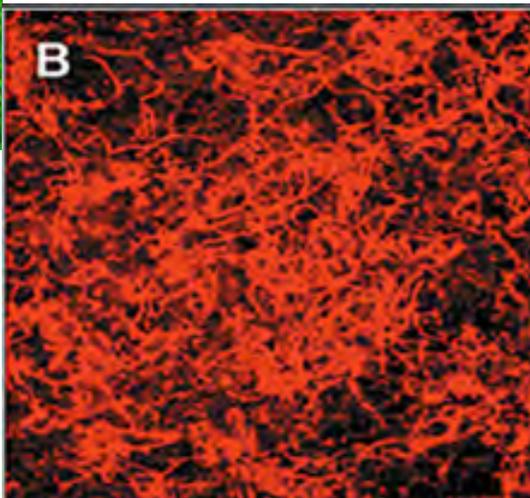
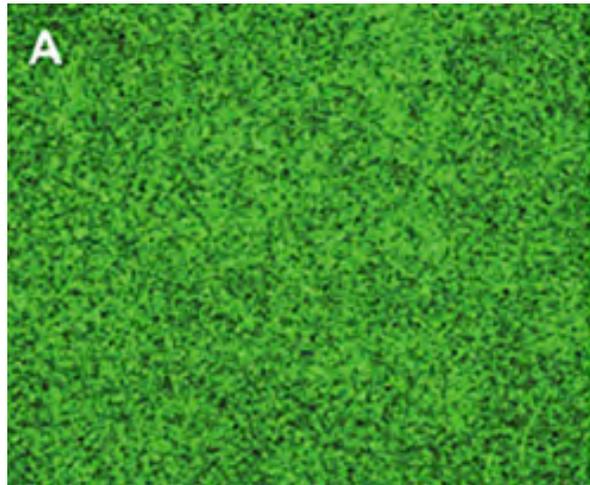
Mucoviscidose : épidémiologie du *Stenotrophomonas*

- **Prévalence :**

- USA : CFF registry
 - 4.0% en 1996
 - 12.4% en 2005 dont 15.8% chez les 11 – 17 ans
- UK Brompton hospital :
 - 1% en 1985
 - 4% in 2005 dont 7% chez les 16 - 25 ans
- France : registre national 2013



Impact de *S. Maltophilia* sur le biofilm de *Pseudomonas*



Quels sont les facteurs de risque d'acquisition du *Stenotrophomonas maltophilia* dans la mucoviscidose ?



- Antibiothérapies par quinolones
- Le nombre de cures d'antibiothérapie
- Age
- VEMS bas
- Co-colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*
- ABPA

Mucoviscidose : facteurs de risque d'acquisition du *S. Maltophilia*

Etude prospective de 544 patients muco traités par Tobramycine inhalée 6 mois

Table 2—Baseline Demographics of Patients Who Completed 6 Months of Treatment, Listed by *S maltophilia* Culture Status

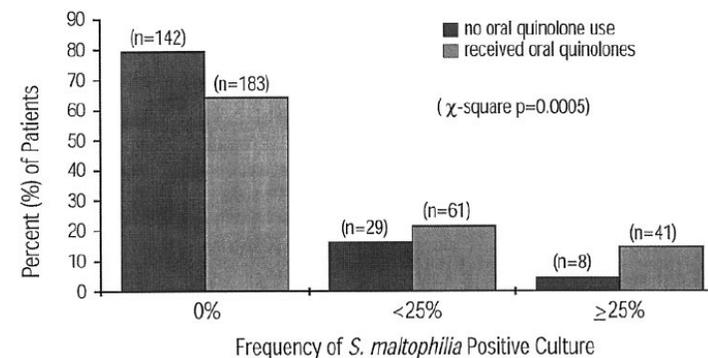
Variables	<i>S maltophilia</i> Culture Status		p Value
	Positive* (n = 139)	Negative (n = 325)	
Male gender†	66 (47.5)	182 (56.0)	0.14
Age, ‡ yr	19.6 (9.6)	21.0 (9.5)	0.79
Age group†			
< 13 yr	43 (30.9)	69 (21.2)	0.03
13–17 yr	35 (25.2)	85 (26.2)	
≥ 18 yr	61 (43.9)	171 (52.6)	
FEV ₁ , ‡ % predicted	53.4 (17.1)	50.4 (15.2)	0.14

Table 3—Predictors of *S maltophilia*-Positive Culture at Visits 10 and 11*

Variable	OR	95% CI	p Value
Treatment group	1.02	0.6–1.7	0.95
Gender	1.3	0.8–2.2	0.28
Age	0.97	0.94–1.0	0.06
Disease severity	0.99	0.98–1.0	0.55
Baseline Aspergillus	0.94	0.5–1.8	0.85
Systemic steroid use	1.14	0.6–2.1	0.68
Oral quinolone use	2.7	1.5–5.1	0.0015
IV antibiotic use†	0.97	0.56–1.7	0.91
Pretreatment <i>S maltophilia</i> isolation	8.8	4.4–17.1	< 0.0001

*OR = odds ratio; CI = confidence interval.

†Includes cephalosporins and penicillins.



1 -Graff G Chest. 2002 Jun;121(6):1754-60.

Mucoviscidose : facteurs de risque d'acquisition du *S. Maltophilia*

Etude cas-témoin de 52 patients muco enfants et adultes suivis 2 ans

Table 2.–Risk factors for isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* in sputum (univariate analysis)

Data in Y-1	Patients	Controls	p-value
Subjects n	52	52	
BMI			
≤20	24 (63.4)	23 (69.7)	NS
>20	14 (36.8)	10 (30.3)	
Number of i.v. courses			
0	12 (25.5)	24 (52.2)	0.004
≤2	19 (40.6)	18 (39.1)	
>2	16 (34.1)	4 (8.7)	
Nebulised antibiotics	43 (84.3)	36 (70.6)	0.10
Oral steroids	17 (34.0)	4 (8.9)	0.003
Other sputum isolates			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48 (94.1)	43 (95.6)	0.75
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (68.6)	30 (66.7)	0.84
<i>Burkholderia cepacia</i>	9 (17.7)	4 (8.9)	0.21
<i>Aspergillus fumigatus</i>	26 (51.0)	4 (8.9)	0.001

Table 3.–Risk factors for isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* in sputum (multivariate analysis)

	OR	95% CI
Number of i.v. courses Y-1		
1-2	1.7	0.6-5.1
>2	6.8	1.7-26.8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	5.9	2.0-17.8

La colonisation chronique est inhabituelle.
S. maltophilia peuvent disparaître :
 50% à 1 mois
 2/3 à 1 an.

1- Marchac V Case-control study of *Stenotrophomonas maltophilia* acquisition in cystic fibrosis patients. Eur Respir J. 2004 Jan;23(1):98-102.

Mucoviscidose : facteurs de risque d'acquisition du *S. Maltophilia*

Etude rétrospective cas-contrôles USA de 1993 - 1997

TABLE 2—Demographic and Clinical Characteristics at Time of Initial Recovery of *S. maltophilia* and for Age-Matched *S. maltophilia*-Negative Controls (mean ± SD)

Variable	<i>S. maltophilia</i> -positive (n = 51)	<i>S. maltophilia</i> -negative (n = 102)	P value
Age (years)	8.64 ± 5.14	8.55 ± 5.07	0.91
Male/female ratio	0.45/0.55	0.5/0.5	0.57
Age at CF diagnosis (years)	1.11 ± 1.72	1.11 ± 1.97	0.54
Weight percentile (%ile)	31.32 ± 26.02	39.73 ± 27.06	0.05
Height percentile (%ile)	26.81 ± 23.35	36.54 ± 27.35	0.03
Homozygous ΔF508 (%)	54.16 (n = 48)	50.0 (n = 94)	0.64
ΔF508/other mutation (%)	39.58 (n = 48)	38.29 (n = 94)	0.88
Shwachman-Kulczycki score	84.29 ± 10.04	89.82 ± 7.69	0.01
Brasfield score	19.55 ± 2.44	20.97 ± 2.09	0.81
FVC (% predicted)	94.22 ± 18.2 (n = 36)	103.13 ± 15.47 (n = 72)	0.004
FEV ₁ (% predicted)	82.69 ± 19.95 (n = 36)	94.59 ± 16.43 (n = 72)	0.001
FEF _{25-75%} (% predicted)	64.64 ± 27.57 (n = 36)	79.85 ± 28.53 (n = 72)	0.01
<i>P. aeruginosa</i> colonization (%)	74.50	67.32	0.36
<i>B. cepacia</i> colonization (%)	13.72	6.86	0.17
<i>S. aureus</i> colonization (%)	82.35	66.66	0.03

TABLE 3—Treatment With Antibiotics and Corticosteroids During the 2 Years Preceding Initial Isolation of *S. maltophilia* (mean ± SD)

Variable	<i>S. maltophilia</i> -positive (n = 51)	<i>S. maltophilia</i> -negative (n = 102)	P value
Chronic antibiotics (%)	50.9	25.4	0.003
Oral antibiotics (days)	321.29 ± 245.93	228.5 ± 222.58	0.03
Oral quinolones (days)	78.43 ± 89.05	37.67 ± 51.62	0.01
Intravenous antibiotics (days)	25.24 ± 31.11	6.9 ± 12.68	0.0001
Inhaled antibiotics (days)	43.92 ± 74.30	11.58 ± 27.27	0.005
Chronic oral corticosteroids (%)	17.6	0.01	0.0003
Oral corticosteroids (days)	73.2 ± 146.30	14.84 ± 30.79	0.0002
Chronic inhaled corticosteroids (%)	49.01	46.07	0.73
Inhaled corticosteroids (days)	295.43 ± 317.76	291.89 ± 333.45	0.95
Number of admissions	1.25 ± 1.47	0.5 ± 0.84	0.0004
Number of hospital days	16.33 ± 20.8	5.77 ± 12.4	0.0002

1- Talmaciu I Pediatric Pulmonology 2000 ; 30:10–15



Quel est l'impact de la colonisation chronique à *Stenotrophomonas maltophilia* dans la mucoviscidose ?



- Aucun impact
- Dégradation du VEMS
- Facteur de risque d'exacerbations
- Son traitement améliore le VEMS

Quel est l'impact de la colonisation chronique à *Stenotrophomonas maltophilia* dans la mucoviscidose ?



- Aucun impact
- Dégradation du VEMS
- Facteur de risque d'exacerbations**
- Son traitement améliore le VEMS

Impact de stenotrophomonas dans la mucoviscidose

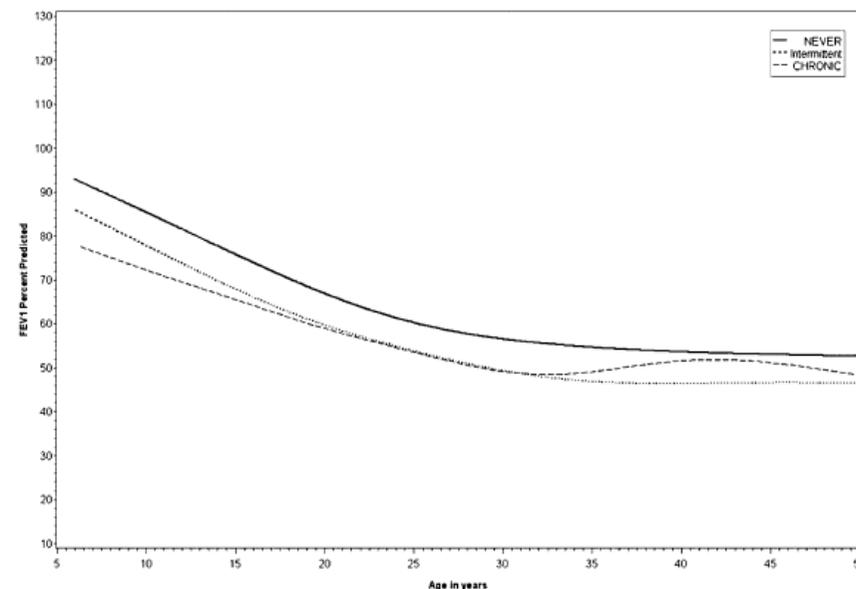
Suivie de cohorte canadienne de 692 patients pendant 8.3 ans.

Characteristic	Chronic <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 49)	Intermittent <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 22)	Never <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 621)	P Value
Age, mean (range)	17.4 (2.4–49.4)	13.6 (3–39.2)	17.1 (2.1–49.9)	0.81
Sex (male)	63.2%	48.1%	55.7%	0.44
Pancreatic insufficiency	89.5%	88.5%	82.8%	0.44
CFRD	15.8%	9.6%	8.5%	0.53
BMI (range)	18.7 (12.9–27.7)	19.4 (14.1–30.4)	20.1 (12.4–34.8)	0.06
FEV ₁ mean (range)	53.8 (17.4–102.8)	78.8 (55.6–101.9)	74.3 (20–127)	<0.0001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> positive	46.9%	67.3%	36.8%	0.01
Mucoid <i>P. aeruginosa</i>	18%	28.8%	21%	0.15
<i>Burkholderia cepacia</i> positive	0%	1.9%	11.1%	0.12

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CFRD = cystic fibrosis–related diabetes.

TABLE 3. ADJUSTED PULMONARY EXACERBATION RISK

Variable	Relative Risk	SE	P Value
Chronic <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.63	0.13	0.0002
Intermittent <i>S. maltophilia</i>	1.18	0.16	0.28
Pancreatic insufficiency	2.44	0.35	0.01
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.61	0.11	<0.0001
Lower BMI	1.05	0.02	0.02
Lower baseline FEV ₁ percent predicted	1.02	0.003	<0.0001



1- Waters V Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 635-640

Mucoviscidose et stenotrophomonas maltophilia

- **Impact sur le déclin de la fonction respiratoire : NON**

1. **USA** : Goss CH, Association between Stenotrophomonas maltophilia and lung function in cystic fibrosis. Thorax 2004;59:955–959.
2. **USA** : GossCH, Detecting Stenotrophomonas maltophilia does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:356–361.
3. **Canada** : Waters V, Stenotrophomonas maltophilia in Cystic Fibrosis : Serologic Response and Effect on Lung Disease Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 635-640
4. **Danemark** : Dalbøge C Chronic pulmonary infection with Stenotrophomonas maltophilia and lung function in patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 10 (2011) 318–325
5. **UK** : Marchac V Case-control study of Stenotrophomonas maltophilia acquisition in cystic fibrosis patients. Eur Respir J. 2004 Jan;23(1): 98-102.

- **Impact sur la survenue d' exacerbations : OUI**

- L'infection chronique par S. maltophilia a été identifié comme un facteur de risque indépendant de l'exacerbation pulmonaire nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie. (ref 3)

- **Impact sur la récupération du VEMS après exacerbation : NON**

Ref (3)

Adjusted model results of FEV₁% predicted recovery following pulmonary exacerbation.

Variable	Regression estimate	SE	p value
Increasing age	-0.06	0.02	0.02
Gender (female)	-1.11	0.49	0.02
<i>P. aeruginosa</i>	-1.23	0.82	0.13
<i>B. cepacia</i> complex	-1.64	0.58	0.005
Lower BMI z score	-0.65	0.21	0.002
Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)	3.16	0.94	0.0008
Greater FEV ₁ drop from baseline to exacerbation	-0.40	0.02	<0.0001
Chronic <i>S. maltophilia</i>	0.03	0.59	0.86
<i>S. maltophilia</i> antibiotic treatment	-0.008	0.01	0.53

- **Impact du traitement du SM lors d' une exacerbation :**

- Pas d' effet sur le gain du VEMS ou le délai entre 2 exacerbations quel que soit le traitement et sa durée (+/-14j)

Stenotrophomonas maltophilia est un facteur péjoratif pour la survie post transplantation pulmonaire ?



- OUI
- NON
- Aucune étude n'existe pour répondre à la question

Stenotrophomonas maltophilia est un facteur péjoratif pour la survie post transplantation pulmonaire ?



- OUI
- NON**
- Aucune étude n'existe pour répondre à la question

Mucoviscidose et transplantation pulmonaire

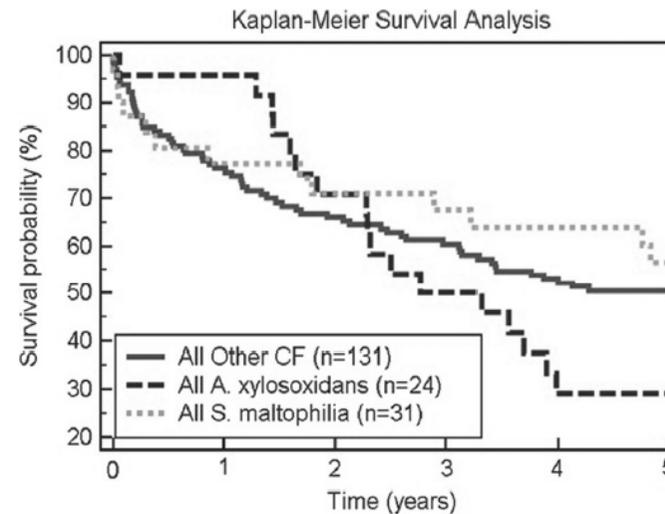
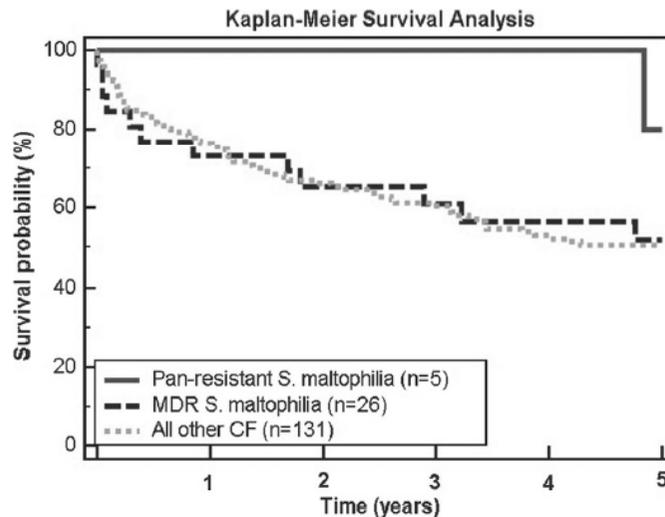
Etude rétrospective de survie post transplantation pulmonaire en mucoviscidose (USA) (1)

- 186 patients > 16 years entre 1990 et 2013
- Seulement 20% de récurrence du *Stenotrophomonas maltophilia* après transplantation

	Pan-resistant <i>S. maltophilia</i> (n = 5)	MDR <i>S. maltophilia</i> (n = 26)	Pan-resistant <i>A. xylosoxidans</i> (n = 9)	MDR <i>A. xylosoxidans</i> (n = 15)
Age at transplantation, y	32 (± 8) ^a	28 (± 9)	24 (± 9) ^a	30 (± 9)
Sex (male)	4 (80%)	18 (69%)	6 (67%)	7 (47%)
FEV1 (% predicted)	22.5 (± 1.1)	21.6 (± 6.0)	20.3 (± 2.6)	21.9 (± 6.3)
BMI, kg/m ²	18 (± 0)	19 (± 3)	19 (± 3)	18 (± 2)

^a P < 0.05.

MDR indicates multidrug resistant; BMI, body mass index; FEV1, forced expiratory volume in 1 second.



• Le SM est moins capable de fabriquer des biofilms matures avec une bonne adhérence dans les poumons de muco par le fait du stress oxydatif et des conditions d'anaérobiose.(2)

1- Lobo L *Transplantation* 2015;99: 2196–2202

2- Zhuo C, *PLoS One*. 2014;9: 108409

Quels traitements sont recommandés contre *Stenotrophomonas maltophilia* en mucoviscidose ?



- Eradication si primo-colonisation
- Traitement des exacerbations avec présence de *S Maltophilia*
- Traitement au long cours des colonisés chroniques à *S Maltophilia*
- Aucune recommandation, le clinicien fait son propre choix

Traitements

Cochrane database Avril 2014

- *On ignore si les personnes atteintes de mucoviscidose doivent suivre un traitement contre cette bactérie lorsqu'elle se développe dans les poumons.*
- *Le traitement associé à différentes combinaisons d'antibiotiques, de *Stenotrophomonas maltophilia* améliore-t-il la fonction pulmonaire ou diminue-t-il la fréquence des admissions hospitalières ?*
 - *Aucun essai contrôlé randomisé*
- *Des essais contrôlés randomisés devront être réalisés pour savoir si il faut traiter l'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* des personnes atteintes de mucoviscidose.*
- *En attendant, les cliniciens doivent se fier à leur jugement clinique pour répondre à cette question.*

Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis (Review)

Amin R, Waters V



THE COCHRANE
COLLABORATION®





BPCO

Et stenotrophomonas maltophilia

Cas clinique

- Didier F, 56 ans
 - Tabagisme à 60 PA sevré depuis 10 mois et débuté à 14 ans
 - BPCO avec EFR ci-contre
 - Pas de déficit en Alpha1AT, pas de SAOS
 - HTA
 - Aucun séjour en réanimation
 - 2 exacerbations non sévères par an

Cuisinier puis vendeur de fruits et légumes

95 kg, 176 cm

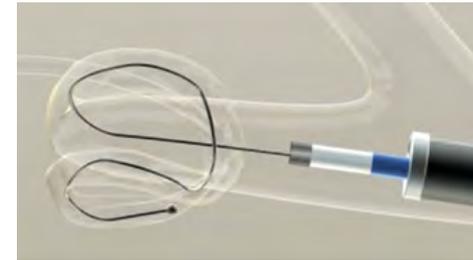
- Traitements :
 - Atacand
 - Flixotide
 - Onbrez
 - Spiriva
 - Réhabilitation

Didier F



poids / taille	92/174
IMC	29.7
spiro/pléthy	
VEMS en L (%)	0.72 (21)
CVF en L (%)	2.24 (51)
VEMS/CVF (%)	32
CPT en L (%)	8.87 (127)
VR en L (%)	6.51 (286)
DLCO (%)	8.51 (29)
TM6 air	
distance (m)	320
nadir SpO ₂ (%)	91=>80
Gaz (AA)	
pH	7.43
PaCO ₂ (mmHg)	36
PaO ₂ (mmHg)	72
HCO ₃ (mmol/l)	23.9
SaO ₂ (%)	96.9

Didier F



Didier F

Prélèvement respiratoire profond protégé - Origine : Fibro-aspiration bronchique	
trouble	
nombreux(es)	
Absence	
absence (de) cellules épithéliales rares cellules alvéolaires quelques cellules bronchiques	
Absence de germes	
flore commensale de l'oropharynx avec	
Seuil de significativité clinique $\geq 10^4$ UFC/ml pour LBA et FAB et $\geq 10^3$ UFC/ml pour PDP	
1: Stenotrophomonas maltophilia : 10^5 UFC /ml	
	1: S.maltophilia
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac clavulanique	S
Pipéracilline	R
Piperacilline Tazobactam	I
Imipénème	R
Méropénème	R
Ceftazidime	S
Céfépime	R
Aztréonam	R
Gentamicine	I
Tobramycine	I
Amikacine	I
Ciprofloxacine	S
Cotrimoxazole	S
Fosfomycine	R

Traitez vous le stenotrophomonas de Didier ?

- OUI
- NON

Si oui, avec quoi ?



Prélèvement respiratoire profond protégé - Origine : Fibro-aspiration bronchique	
trouble	
nombreux(es)	
Absence	
absence (de) cellules épithéliales rares cellules alvéolaires quelques cellules bronchiques	
Absence de germes	
flore commensale de l'oropharynx avec	
Seuil de significativité clinique $\geq 10^4$ UFC/ml pour LBA et FAB et $\geq 10^3$ UFC/ml pour PDP	
1: Stenotrophomonas maltophilia : 10^5 UFC /ml	
	1: S.maltophilia
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac clavulanique	S
Pipéracilline	R
Piperacilline Tazobactam	I
Imipénème	R
Méropénème	R
Ceftazidime	S
Céfépime	R
Aztréonam	R
Gentamicine	I
Tobramycine	I
Amikacine	I
Ciprofloxacine	S
Cotrimoxazole	S
Fosfomycine	R

Les réductions volumiques exposent-elles au risque de colonisation à *Stenotrophomonas Maltophilia* ?



- OUI
- NON
- Ne sait pas

Réduction volumique et *Stenotrophomonas maltophilia*

Etude rétrospective cas-contrôles (1/2) , monocentrique faite entre 2010 et 2014

- RV utilisée comme bridge-therapie avant la greffe
- Objectif : suivi à 1 an post greffe bipulmonaire

23 patients ont subit une RV et 20 ont été greffés

- 11/20 avaient des bronchiectasis versus 12/40 p = 0.04
- 10/20 avaient une colonization bactérienne post greffe vs. 6/40 p = 0.004
 - *Stenotrophomonas maltophilia* (4/10 patients, 40%) était le plus fréquent

• Pas d'impact sur le délai d'attente, la durée de la greffe, la durée du séjour en USI ou en hospitalisation

• Pas de surmortalité à 1 an

“Increased bacterial colonization rates were evident and warrant further investigation”

Fuehner T Lung Transplantation after Endoscopic Lung Volume Reduction. Respiration. 2015;90(3):243-50.

PAVM à *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia est responsable de 2 à 15 % des PAVM

Les facteurs de risque de PAVM à *S. maltophilia* chez les patients traumatisés avec un premier épisode de PAVM sont :

- la présence d'une trachéotomie
- l'exposition préalable au céfépime.
- un Injury Severity Score (ISS) élevé (supérieur à 29,98)
- présence de contusion pulmonaire

***S. maltophilia* acquis en réanimation**, on retrouve comme facteurs de risque :

- les **antécédents de BPCO** (OR [IC à 95 %] = 9,4 ; [3—29], $p = 0,001$)
- la durée de l'antibiothérapie préalable (1,4 par jour [1—2,3], $p = 0,001$)
- un score SOFA élevé au premier jour d'isolement de *S. maltophilia* (OR [IC à 95 %] = 1,2 [1—1,4], $p = 0,009$)
- la présence d'une immunodépression (4,9 ; [1,4—17,4], $p = 0,014$ [10]).

Ces PAVM à *S. maltophilia* apparaissent après J5 et sont polymicrobiennes (*A. baumannii* 42 % , *P. aeruginosa* 34 %

La forme clinique de pneumonie à *S. maltophilia* n'est pas spécifique.

Exacerbations sévères de BPCO

S. Nseir et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. Crit Care Med 2006

- 857 patients BPCO inclus : seulement 69 soit 8% avec bactéries MDR

Table 2. Total of 304 bacteria isolated in 260 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Microorganisms	n (%)
Gram-negative	189 (62)
<i>Hemophilus influenzae</i>	52 (17)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (10)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30 (9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	29 (9)
<i>Proteus species</i>	10 (3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (3)
<i>Serratia species</i>	7 (2)
<i>Enterobacter species</i>	6 (1)
<i>Klebsiella species</i>	5 (1)
<i>Escherichia coli</i>	5 (1)
<i>Morganella morganii</i>	3 (0.9)
Gram-positive	115 (38)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	62 (20)
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	30 (9)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	20 (6)
<i>Streptococcus species</i>	3 (0.9)

L. Millares et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014)

- Identification par pyro sequencing ARN 16S
- 16 patients : 6 Stade III, 10 stade IV

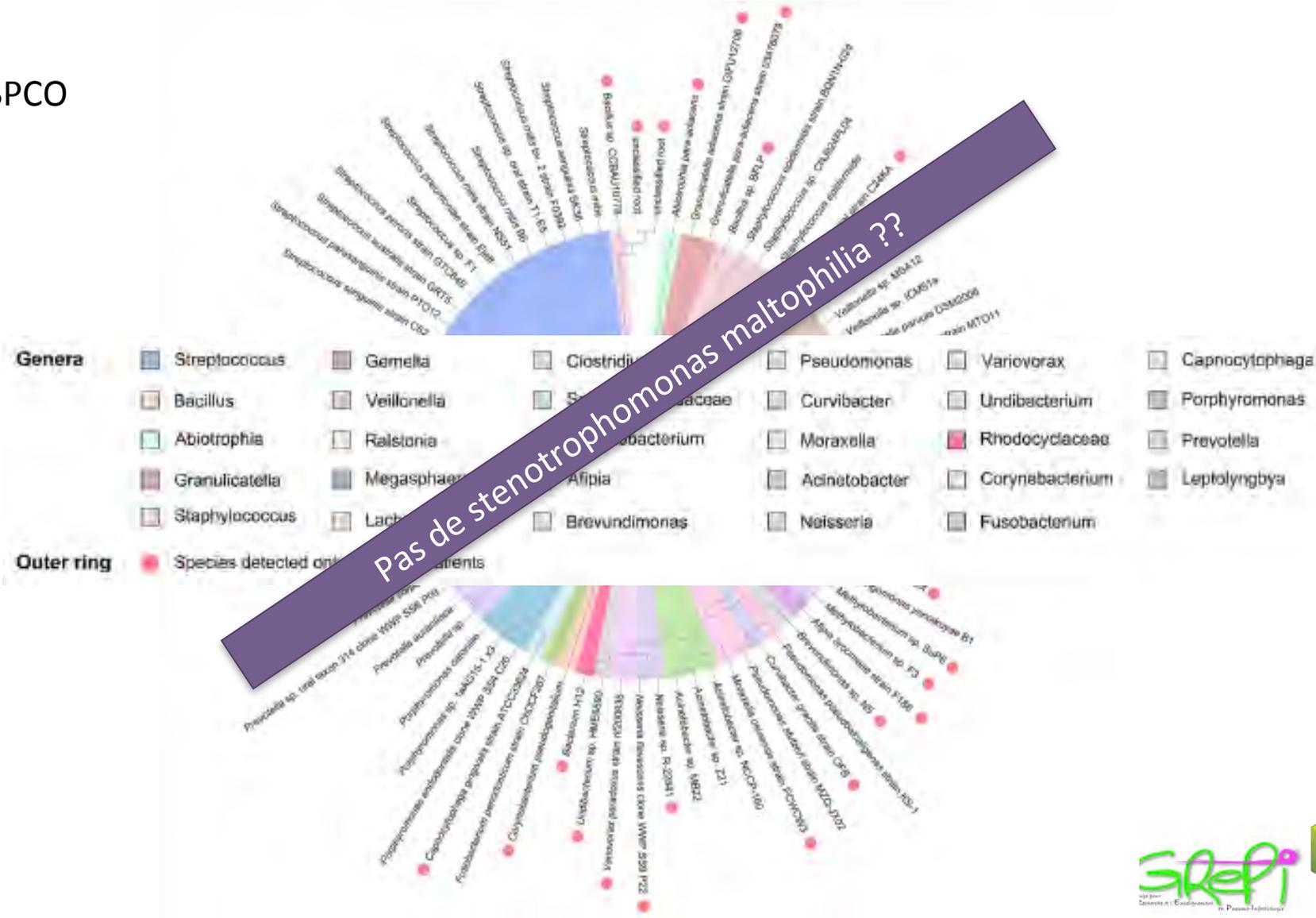
Table 2 Sputum cultures under stability and exacerbation

	Stable	Exacerbated
<i>n</i>	14	15
Positive culture for PPM, <i>n</i> (%)	12 (86)	10 (67)
Polymicrobial cultures, <i>n</i> (%)	4 (29)	3 (20)
Microorganisms		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (42)	3 (30)
<i>Haemophilus influenza</i>	4 (33)	4 (40)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (17)	1 (10)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	2 (17)	1 (10)
<i>Escherichia coli</i>	1 (8)	–
<i>Alcaligenes spp.</i>	1 (8)	1 (10)
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	1 (10)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	–	1 (10)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	–	1 (10)

Microbiome de BPCO en état stable

Zakharkina T, Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing. PLoS One 2013 ; 8 : E683

9 BPCO



BPCO

Très peu de données dans la littérature concernant les exacerbations de BPCO à *S. maltophilia* chez les patients hospitalisés dans d'autres services que la réanimation.

La prévalence des exacerbations de BPCO à *S. maltophilia* est probablement faible, car dans la plupart des études microbiologiques des exacerbations de patients BPCO, *S. maltophilia* n'est pas mentionné.

Aucune donnée n'est disponible sur les cas de colonisation chronique ou intermittente asymptomatiques.



Cancers bronchiques

*Et *Stenotrophomonas maltophilia**

Cancers et infections à *Stenotrophomonas maltophilia*

Les facteurs de risque de développer une infection à *S. maltophilia* chez les patients avec cancers bronchiques sont :

- une neutropénie profonde et prolongée,
- la présence de mucite ou de diarrhée
- la nutrition parentérale

En unité de soins intensifs, chez des patients atteints de cancer, neutropéniques, l'instauration précoce d'une antibiothérapie active sur les bactéries difficiles à traiter est un facteur de bon pronostic

La mortalité de cette population est de plus de 50 %.



Quels traitements ?

*Contre *Stenotrophomonas maltophilia**

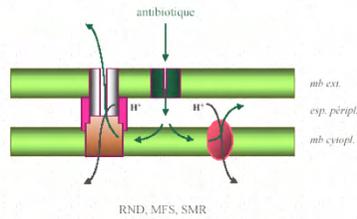
Elaine B

Tableau d'exacerbation respiratoire typique

*Le *Stenotrophomonas* a déjà été identifié deux fois dans l'année écoulée

Prélèvement respiratoire - Origine : Mucoviscidose			
purulent			
N°3			
10 à 25 par champ			
cellules épithéliales <10 par champ			
flore pauvre rares levures			
flore commensale de l'oropharynx avec			
Seuil de significativité clinique $\geq 10^7$ UFC/ml pour ECBC et $\geq 10^5$ UFC/ml pour AET			
1: Haemophilus influenzae : 10^8 UFC /ml			
2: Stenotrophomonas maltophilia : 10^8 UFC /ml			
3: Moisissures envoyées en Mycologie pour identification : 10^2 UFC / ml			
4: Pseudomonas aeruginosa : 10^2 UFC / ml			
Absence de "B. cepacia complex" en culture après incubation prolongée.			
	1: H.influenzae	2: S.maltophilia	4: P.aeruginosa
Pénicilline G	I		
Amoxicilline	S		
Amoxicilline + ac clavulanique	S		
Ticarcilline		R	S
Ticarcilline + ac clavulanique		S	S
Pipéracilline		R	S
Piperacilline Tazobactam		R	S
Imipénème		R	S
Méropénème		R	S
Céfalotine	S		
Ceftriaxone	S		
Ceftazidime		R	S
Céfépime		R	S
Cefixime	S		
Aztréonam		R	S
Gentamicine	S	R	R
Tobramycine		R	R
Amikacine		R	R
Acide nalidixique	S		
Ciprofloxacine		R	S
Tétracycline	S		
Cotrimoxazole	R	S	R
Rifampicine	S		
Fosfomycine		R	S

Résistances de *Stenotrophomonas maltophilia*

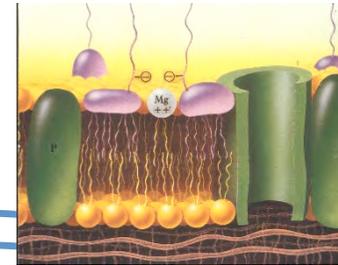


3: hyperexpression
efflux actif

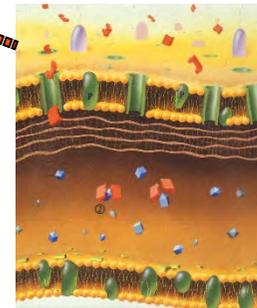
4: modification
de la cible



5: biofilm



1: imperméabilité



2: hydrolyse
enzymatique

Résistance aux bêtalactamines

- Par **impermeabilité membranaire**
- Par **pompes à efflux (smeDEF)**
- Par production de **penicillinases, carbapénémases (L1 de classe B)et cephalosporinases (L2 de classe A) chromosomiques ou plasmidiques**:
 - La bêta-lactamase L2 est inductible et **inhibée par l'acide clavulanique (mais pas par le tazobactam)**, ce qui explique la sensibilité de *S. maltophilia* à l'association ticarcilline-acide clavulanique.

S. maltophilia et bêtalactamines.

Phénotype	Hypersensible	Sensible		Imipénème sensible	Autre
		CAZ-S	CAZ-R		
Fréquence (%)	5 -10	20-30	40-50	< -	5-20
Amoxicilline	R	R	R	R	R
Amoxicilline + AC	R	R	R	S	R
Ticarcilline	S	R	R	R	R
Ticarcilline + AC	S	S	S	S	V
Ceftazidime	S	S	R	S	R
(Latamoxef)	S	S	S	S	I/R
Aztréonam	S	R	R	R	R
Imipénème	R	R	R	S	R
Activité et expression des bêtalactamases					
L1 (résistance à AC)	+	+	+	-	V
L2 (sensible à AC)	±	+	++	+	V

S : sensible ; R : résistant ; I : intermédiaire ; AC : acide clavulanique ; + : inductible ; ++ : constitutive ; V : activité très variable.

CAZ : ceftazidime

Résistance aux autres antibiotiques

- **TMP-SMZ : traitement de choix**
 - Fréquence des résistances de 2 – 20%, mécanismes ??
 - Efficacité in vitro pas toujours corrélée à l' in vivo
- **Aminosides :**
 - La sensibilité est influencée par la température : R à 30°C et S à 37°C par modification de sa membrane extérieure
 - Des enzymes d' inactivation des aminosides
- **Quinolones :**
 - Résistances croisées entre les fluoroquinolones mais le niveau d' expression varie selon les molécules
 - Résistance acquise par modification de la membrane externe
 - Résistance par système d' efflux (OMP 54)
- **Cyclines :**
 - Dissociation entre la résistance à la tétracycline et la sensibilité à la doxycycline ou la minocycline ou la tigécycline
 - Mécanismes de résistance ??

Table 5 Invitro antimicrobial susceptibility

	<i>S. maltophilia</i> ^{1,61,80,91,92}	
	Sens.	Details
Trimethoprim-sulfamethoxazole	34.4 to >90%	Bacteriostatic. High doses req. (TMP ≥15mg/kg). Lower susceptibility rates in CF patients.
Ticarcillin-clavulanate/ Piperacillin-tazobactam	11.5 to >70%	Bacteriostatic. Clavulanate inhibits L2 β-lactamase. Piperacillin-tazobactam is not effective.
Ceftazidime	0-53%	Some invitro activity. Clinical success when used in combination.
Meropenem	-	Intrinsic resistance reported
Fluoroquinolone class	45-95%	Bacteriocidal, post-antibiotic effect and biofilm activity. Susceptibility rates reflect newer fluoroquinolone activity (e.g., moxifloxacin or levofloxacin) compared with ciprofloxacin.
Minocycline/Tigecycline	66.7-100%	Limited clinical experience. Some susceptibility data may be overestimated by applying Enterobacteriaceae clinical breakpoints.
Colistin	37.5-79%	Variable activity. False susceptibility reported when testing with Etest.
Chloramphenicol	11.5-82%	Some invitro activity.

Quels schémas thérapeutiques ?

Monothérapie ? Combinaisons ?

Devant le haut niveau de résistance, il est logique d'envisager une bi-thérapie mais les seules études sont in-vitro.

- le TMP-SMZ est l'antibiotique de choix, bactériostatique, à utiliser à des doses élevées : 15 mg/kg/j
- ticarcilline + acide clavulanique (taux de résistance entre 13 et 29%)
voire aztréonam + acide clavulanique
- Les nouvelles fluoroquinolones (clinafloxacin) associées au TMP-SMZ ?
- La tigécycline, la doxycycline, la minocycline
- Les aminosides

Quelles posologies ?

Table 2. Antimicrobial Agents Used in Treatment of *S. maltophilia* Infections.

Drug	Dose
Trimethoprim/sulfamethoxazole	15mg/kg/day divided in 2 to 3 doses
Ticarcillin/clavulanate	3.1 g q6h IV
Ceftazidime	2 gm q8h IV
Ciprofloxacin	400 mg q12h IV
Levofloxacin	500-750 mg q24h IV
Moxifloxacin	1 x 400mg/day
Doxycycline	100 mg q12h IV

Dosages for adults with normal renal function and weight about 70 kg.

Perspectives thérapeutiques

Antimicrobial approach	Mechanism(s)
Antimicrobial peptides	Membrane disruption and cell lysis
Trimethoprim-sulfamethoxazole and tigecycline	Synergy of antimicrobials
Tigecycline and amikacin	Synergy of antimicrobials
Aerosolized colistin and doxycycline	Bactericidal combination therapy
Aerosolized levofloxacin	Bactericidal
Tigecycline	Inhibition of protein synthesis
Moxifloxacin	Bactericidal
Cationic compounds	Interaction with negative charges on cell membrane and cell wall resulting in disruption of binding sites
Nanoemulsions	Membrane fusion and cell lysis
Phage therapy	Cell lysis
Plant oils	Unknown
EGCG from green tea	Membrane damage, inhibition of DNA gyrase
Peptide inhibitor of β -lactamase	Inhibitor of β -lactamase L1
Triple- β -lactamase inhibitor combination	

Broocke JS Clinical Microbiology Reviewers 2012 ;25 : 2-41.



Synthèse

Stenotrophomonas maltophilia

- **Faible virulence** mais une **incidence croissante** des colonisations et des infections chez les patients :
 - BPCO 5 à 10%
 - Mucoviscidose 10 – 15%
 - USI
 - Immunodéprimés
- En cas d' **infection**, le pronostic est défavorable et la mortalité élevée
- En cas de **colonisation** intermittente ou chronique, le bénéfice du traitement n' est pas démontré et l' éradication spontanée est possible.
- Devant le **haut niveau de résistance**, il est logique d' envisager une bi-thérapie mais les seules études sont in-vitro.
- le **TMP-SMZ est l' antibiotique de choix**, à utiliser à des doses élevées : 15 mg/kg/j
- Des **perspectives thérapeutiques** sont en cours d' évaluation



Colonisation bronchique à *Stenotrophomonas maltophilia* : Facteurs épidémiologiques ? Que faire ?

Dr LEROY Sylvie – BOUHLEL Linda
CHU de NICE
Atelier **VM-At2**.

Vendredi 27 novembre de 14h00 à 16h00.