



**HAL**  
open science

# Pneumopathies à *Stenotrophomonas maltophilia* en réanimation : épidémiologie, microbiologie et pronostic.

## Etude RETROSTENO

Mokhtar Mokhtari

### ► To cite this version:

Mokhtar Mokhtari. Pneumopathies à *Stenotrophomonas maltophilia* en réanimation : épidémiologie, microbiologie et pronostic. Etude RETROSTENO. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297435

**HAL Id: hal-03297435**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297435>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2018

## **THESE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de  
médecine spécialisée  
par

**Mokhtar MOKHTARI**

Le 09 octobre 2018 à Nancy

**Pneumopathies à *Stenotrophomonas maltophilia* en réanimation : épidémiologie, microbiologie et pronostic.  
Etude RETROSTENO**

#### **Examineurs de la thèse :**

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER	Président de thèse
M. le Professeur Claude MEISTELMAN	Juge
M. le Docteur Philippe GUERCI	Juge et directeur de thèse
M. le Docteur Emmanuel NOVY	Juge

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>17</sup><sub>355</sub> - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# ***REMERCIEMENTS***

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE**

**Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER**  
**Professeur en Réanimation**

*Nous vous remercions pour votre aide précieuse pendant l'élaboration de notre thèse et pour l'honneur que vous nous faites en en acceptant la présidence.*

*Nous vous adressons toute notre gratitude pour vos conseils, votre encadrement et vos riches enseignements.*

*Soyez assurée de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.*

*Que ce travail puisse en être la sincère expression.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN  
Professeur en anesthésiologie-réanimation**

*Nous vous remercions vivement pour vos précieux enseignements, qui nous profiteront sans nul doute tout au long de notre futur exercice professionnel.*

*Nous vous sommes reconnaissants de nous transmettre vos connaissances et votre expérience, et pour votre précieuse implication par laquelle vous nous honorez.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance.*

**A NOTRE MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR,**

**Docteur Philippe GUERCI,  
Maître de Conférences des Universités en Anesthésie-Réanimation  
Docteur en médecine**

*Nous vous remercions pour votre intérêt, votre grande disponibilité et vos nombreux conseils durant la rédaction de cette thèse.*

*Nous vous adressons également toute notre gratitude pour la rigueur et la persévérance que vous nous enseignez.*

*Soyez assuré de notre profond respect et de notre sincère amitié.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Docteur Emmanuel NOVY,  
Docteur en médecine spécialité anesthésie-réanimation**

*Nous vous sommes reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'évaluer notre travail.*

*Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances par vos enseignements.*

*Votre aide et vos conseils ont été essentiels à l'élaboration du présent travail.*

*Nous vous adressons toute notre gratitude.*

## **A NOS MAITRES ET A MES COMPAGNONS D'INTERNAT**

**Au Docteur Philippe Guerci**, je te remercie pour ton aide, tes conseils, ta disponibilité et ta bonne humeur. Travailler à tes côtés a été et sera toujours un véritable plaisir. Ta soif de connaissance m'inspire. Je te souhaite beaucoup de succès dans tout ce que tu entreprendras.

**Au Docteur Gaittha Munagamage**, merci de m'avoir accompagné tout au long de mon mémoire, tes conseils m'ont été très utiles pour la rédaction de ce travail. Notre première rencontre a été un peu « houleuse » (eh oui, tu m'avais passé un savon), mais j'ai réellement apprécié de travailler avec toi. J'ai appris à te connaître, et quelle belle rencontre ! J'ai hâte de poursuivre notre collaboration au bloc en tant que collègues.

### **A toutes les équipes de mes services formateurs, équipes médicales et paramédicales**

**Au service de la maternité de Mercy**, et plus particulièrement un grand merci à Madame Aubert qui m'a beaucoup appris durant mon stage ;

**Au service d'anesthésie d'Epinal**, un grand merci à mon cher ami et mentor le Docteur Mohamed Lahmar, ainsi qu'à mon précieux ami le Docteur Zou, votre bonne humeur à tous les deux a égayé mon stage à Epinal ;

**Au service d'instruction des armées**, merci pour vos enseignements et votre accueil ;

**Au service de réanimation Picard**, ce stage a été des plus formateurs, un grand merci aux « anciens », Jeff, Pierre et Jean-Pierre ;

**Aux services d'anesthésie de Brabois, Central et de l'hôpital pour enfants**, ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés et j'ai énormément appris de chaque personne que j'ai eu la chance de rencontrer ;

**Au service de réanimation médicale de Central**, un merci particulier au Professeur Bolleart pour sa sympathie et sa bienveillance et à tous les médecins que j'ai eu la chance de côtoyer ;

**Au service de réanimation d'Epinal**, mes remerciements vont à toute l'équipe, merci président Docteur Lalot, merci au vice-président Docteur Olry, merci au pilote du dimanche Docteur Eck (hâte de te voir sur les circuits !), merci au Docteur Claudel (on fêtera ça dans ton manoir hanté), merci au Docteur Arnout (la femme qui parlait aux oreilles des chevaux), merci au Docteur Grandjean (je suis prêt pour la procédure d'adoption si tu cherches un troisième fils), merci au Docteur Thenot (médecin officiel des glavios), et enfin, merci au Docteur Dabane (un grand merci pour tes sushis les soirs de gardes).

**Au service d'anesthésie de Mercy**, je finis mon internat en beauté grâce à chacun de vous, merci pour tout.

### **A mes DESAR,**

**Pascal**, mon plus vieil ami, voilà maintenant 11 ans d'une belle amitié, tu as toujours été là pour moi, que de bons souvenirs ensemble, nos soirées à parier des tickets RU pendant nos parties PES, et nous voilà aujourd'hui enfin médecins tous les deux. On a réalisé notre rêve, je pense qu'on peut être fiers de ce qu'on a accompli.

**Thibaut**, mon grand ami et ex-voisin de palier. Je suis heureux d'avoir fait ta connaissance, nous avons partagé quatre stages ensemble, et ce fut à chaque fois un vrai plaisir de travailler avec toi. J'ai apprécié chacune de nos rigolades. Sache qu'il y aura toujours des dattes d'Algérie et des pâtisseries pour toi.

**Boris**, ce fut un plaisir de t'avoir dans ma promotion. Notre stage ensemble a été super. Ne change surtout pas. Je te souhaite plein de bonheur auprès de ta femme et de tes petits loulous.

**Guillaume G.**, Salam Aleykoug mon ami ! Tu es le plus grand escroc que la Terre ait porté, mais je t'apprécie quand même énormément.

**Guillaume O.**, deuxième plus grand escroc que la Terre ait porté (décidément, les Guillaume...). Quand tu auras le temps, je t'apprendrais à faire des blocs axillaires, n'oublie pas ton bloc-notes.

**François**, le marathonnier. Je te souhaite plein de réussite à l'hôpital d'enfants.

**PEL**, ton costume de soubrette m'a beaucoup marqué, j'en dors encore mal la nuit... Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta future paternité, tu feras un papa génial, sans aucun doute (mais oublie les déguisements de soubrettes).

**Paul-Henry**, mon futur co-assistant, j'ai hâte de travailler avec toi.

**A Océane, Claire, Chloé, Lucie**, heureusement que les filles étaient là pour rehausser le niveau de la promotion, je vous souhaite beaucoup de succès et de belles choses pour la suite et j'espère que nos chemins se recroiseront.

**A tous mes cointernes de stages durant mon internat**, Caroline, les deux Mathieu, Romain, Sarah, Julien, Léo, Guillaume, Guilhem et à tous les autres.

## **A mes amis**

**Oualid**, je suis ravi que tu fasses partie de mes amis, je me souviens encore de notre première rencontre à la salle de sport. Que de chemin parcouru depuis. J'espère qu'on ne se perdra pas de vue (surtout que c'est toujours pratique d'avoir un bon ophtalmo dans son carnet d'adresse).

**Ali O.**, tu m'as fait beaucoup galéré, mais malgré ça tu restes quelqu'un que j'apprécie beaucoup, un homme très généreux et serviable, ne change rien (enfin si, sois un peu moins galérien).

**A la famille Benzaza**, Rachid, Fahima, Sofiane, Sonia et son mari, Soumia et son mari, Rayan, ma famille de cœur, merci pour votre soutien et votre générosité.

**A la famille Gacem**, Smain, Daouya, Sarah, Bilal, Sofiane, Louisa et Cilia, une famille en or très chère à mon cœur.

## À ma famille

**A mes parents**, je vous dois tout et les mots ne seront jamais suffisants pour vous exprimer toute ma gratitude. Vous m'avez aidé et encouragé tout au long de mon cursus et vous avez fait de moi l'homme et le médecin que je suis aujourd'hui. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Je vous aime énormément.

**A mon frère Kader**, sa femme Kheira et leurs enfants : mon neveu McFly, les deux bandits Younès et Farouk, et mes nièces Samia et Asma. Tu es un deuxième père pour moi, et j'espère te rendre fier.

**A mon frère Tayeb**, sa femme Tata, et leur petite princesse Lina. Tu es un exemple pour moi depuis toujours, merci d'avoir été là à chaque instant, merci pour ton aide, ton soutien, tes conseils et ton amour. Je n'ai pas oublié notre voyage en Alaska, on le fera un jour, promis.

**A ma sœur Yamina**, son mari Mohamed, et mes neveux Hocine, Yacine et Aimrane. Tu as toujours veillé sur moi avec amour et bienveillance. J'espère te rendre fière, car moi je suis très fier de la femme que tu es aujourd'hui.

**A mon petit frère Ali**, même si j'ai été parfois dur avec toi, je suis très fier de ce que tu as accompli et j'ai hâte de voir le médecin que tu vas devenir. Je serai toujours là pour toi.

**A mon petit frère Ahmed**, mon british brother. Notre petit chouchou. Tu es le petit rayon de soleil de notre famille, j'espère que tu resteras toujours à mes côtés, même si ton âme d'explorateur t'appelle ailleurs.

**A ma grande famille en Algérie**, à qui je pense très fort. Une pensée particulière à mes grands-parents que je n'ai pas eu la chance de connaître, j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes.

**A ma belle-mère Nassira**, merci de m'avoir accepté dans votre famille, tu m'as dit un jour que tu me considérais comme ton fils, sache que ça me touche énormément, car moi je te considère comme ma deuxième maman. Prépare tes joues, parce que j'ai faim.

**A mon beau-père Mohamed**, j'espère devenir un jour aussi beau-gosse que toi. On arrosera ça au Pedra Alta, mais cette fois c'est toi qui paye.

**A ma belle-sœur Loubna**, garde-moi une place dans ta valise la prochaine fois que tu pars, je sais que je serai toujours ton beau-frère préféré (en même temps, tu n'as pas trop le choix).

**A mon beau-frère Abdoun**, le trader. J'essaye encore de comprendre ce que tu fais dans la vie, mais ça a l'air de plutôt bien marcher. Quoiqu'il en soit, je te souhaite beaucoup de succès (et stp, lâche-moi un petit bitcoin).

**A mon beau-frère Farès**, alias Johnny. Tu es l'exemple même du syndrome du bébé secoué (j'ai vu les vidéos, mon pauvre). Tu as toutes les compétences pour devenir quelqu'un de très grand. Si tu as besoin d'aide n'hésite pas, je serai toujours là.

**A ma femme Sonia**, qui mériterait sérieusement une page à part. Mon amour, je suis né une deuxième fois le jour où je t'ai rencontré, je me souviens encore de ce jour qui restera le plus beau jour de ma vie, merci pour tout, pour ton aide, ton amour. Tu es vraiment exceptionnelle et j'ai énormément de chance de t'avoir, vivre à tes côtés est un vrai bonheur, tu es ma moitié, ma vie, je t'aime de tout mon cœur.

**A mon fils Omar**, tu n'es pas encore né mais je t'aime déjà de tout mon cœur, j'ai hâte de te voir naître mon fils.

# **SERMENT**

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# Table des matières

Partie I : Introduction générale .....	19
I. Introduction de l'étude .....	20
1.1 Historique et classification.....	22
1.2 Environnement.....	22
1.3 Epidémiologie et facteurs de risque .....	23
1.4 Facteurs de risque et pronostic des pneumopathies associées aux soins à <i>S. maltophilia</i> .....	24
1.5 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : une bactérie particulière.....	25
1.6 Traitement antibiotique de choix .....	35
1.7 Mono- ou bi-antibiothérapie ?.....	39
1.8 Durée de traitement.....	39
II. Objectif de l'étude.....	41
Partie II : Article .....	42
Abstract .....	43
Introduction.....	45
Matériels et méthodes .....	46
Définitions.....	47
Recueil et analyse des données .....	47
Critères de jugement.....	48
Analyse statistique .....	49
Résultats .....	49
Discussion .....	59
Conclusion.....	63
Références .....	64
Partie III : Conclusion générale et perspectives.....	66
Bibliographie des parties I et III.....	72

***Partie I :***  
***Introduction générale***

## **I. Introduction de l'étude**

Les pneumopathies liées aux soins constituent la deuxième cause d'infection nosocomiale à l'hôpital et la première cause d'infection nosocomiale en réanimation avec une incidence comprise entre 10 à 40% (1). On distingue deux entités différentes : les pneumopathies acquises à l'hôpital et les pneumopathies associées à la ventilation mécanique. Les pneumopathies acquises à l'hôpital sont des infections survenant après 48h d'hospitalisation tandis que les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont définies par une pneumopathie survenant après 48h de ventilation mécanique. Par définition, elles ne sont ni présentes, ni en incubation au début de l'hospitalisation ou la mise en place de la ventilation mécanique. Le risque de PAVM sous ventilation non invasive (VNI) est néanmoins actuellement admis et reconnu lorsqu'elle survient dans les mêmes délais après recours à la VNI. Parmi les PAVM, on distingue les pneumopathies précoces (apparues dans un délai inférieur à 5 jours) et les pneumopathies tardives (apparues dans un délai supérieur ou égal à 5 jours).

Les PAVM invasive ou non-invasive représentent 30 à 50 % des infections acquises en réanimation, ce qui les classe au premier rang des complications infectieuses nosocomiales en réanimation (2). En dépit des nombreux progrès réalisés aussi bien en matière de diagnostic que de traitement, le pronostic de ce type d'infection reste très sombre, essentiellement en raison de la gravité de la ou des maladies sous-jacentes. Les PAVM représentent en effet la première cause de décès liés à l'infection nosocomiale et sont à l'origine d'une prolongation de la durée du séjour hospitalier et d'un surcoût important (3).

Parmi les micro-organismes responsables de PAVM et autres pneumopathies liées aux soins, les bacilles à gram négatif (BGN) sont les premiers micro-organismes pathogènes responsables d'infections nosocomiales (4). Au sein de ce groupe, on distingue les BGN fermentant comme les entérobactéries et les non fermentant. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont les principaux représentants de cette seconde catégorie (Tableau 1).

**Tableau 1 : Classification des différents bacilles à gram négatif**

Morphologie	Famille	Genre et espèces
Bacille à coloration bipolaire	Enterobactériaceae	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia</i> <i>Providencia</i> <i>Morganella</i> <i>Salmonella (typhimurium)</i> <i>Shigella (sonnei)</i> <i>Yersinia (enterocolitica)</i>
Coco bacilles		<i>Brucella melitensis</i> <i>Haemophilus (influenza)</i> <i>Moraxella (catarrhalis)</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella pneumoniae</i> <i>Kingella</i>
Bacilles aérobies stricts	Pseudomonaceae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia</i> <i>Sténotrophomonas</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
Vibrions	Vibrionaceae	<i>Vibrio cholerae</i> Autre <i>Vibrions</i> <i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i>

*S. maltophilia* est le troisième microorganisme appartenant au bacille gram négatif non fermentant après les *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*. Il

est responsable d'infections associées aux soins et cause 2 à 4% des infections nosocomiales (5), mais son incidence est en augmentation du fait de l'exposition croissante aux antibiotiques et aux dispositifs invasifs chez les patients admis en réanimation. C'est une bactérie très particulière qui possède de nombreuses résistances aux antibiotiques connues, ce qui limite le traitement thérapeutique.

### **1.1 Historique et classification**

Le *Stenotrophomonas maltophilia* est un bacille gram négatif non fermentant isolé pour la première fois en 1943 (6), puis classé dans le genre *Pseudomonas maltophilia* en 1961 puis reclassé en *Xanthomonas maltophilia*. En 1993, il fut baptisé *Stenotrophomonas maltophilia*. Il fait partie des huit espèces du genre *Stenotrophomonas* au même titre que : *Stenotrophomonas acidaminiphila*, *Stenotrophomonas chelatiphaga*, *Stenotrophomonas humi*, *Stenotrophomonas koreenzi*, *Stenotrophomonas rhizophilia*, *Stenotrophomonas terrae* et *Stenotrophomonas nitritireducens*.

### **1.2 Environnement**

Le *Stenotrophomonas maltophilia* est une bactérie ubiquitaire. Elle est isolée dans différents types d'environnements, aussi bien intra qu'extra-hospitaliers.

Elle est présente notamment dans le sol, sur des plantes (blé, betterave, canne à sucre...), au sein de milieux aquatiques (rivières, puits, eau en bouteille), mais également dans des aliments (poissons congelés, lait).

En milieu hospitalier, elle peut se retrouver dans des tubes de prélèvement sanguin, sur des cathéters de voie veineuse centrale et sur les mains du personnel hospitalier. Elle est fréquemment isolée sur les surfaces humides (6).

*S. maltophilia* est un germe peu virulent mais opportuniste chez les patients immunodéprimés. Les facteurs pathogènes associés à *S. maltophilia* comprennent la production de protéases et d'élastases ainsi que la capacité d'adhérer à des matériaux synthétiques grâce à la formation d'un biofilm qui protège la bactérie des défenses immunitaires de l'hôte et des différents antibiotiques (7).

### **1.3 Epidémiologie et facteurs de risque**

L'incidence des infections à *S. maltophilia* est globalement en augmentation, avec une variabilité géographique : en Angleterre et au Pays de Galles, on recensait en 2006 plus de 700 cas, soit une augmentation de 93 % (8). Dans l'étude réalisée par le *SENTRY antimicrobial surveillance program* qui étudie cinq zones géographiques différentes (Europe, Canada, Amérique latine, Asie-Pacifique, États-Unis), *S. maltophilia* était responsable de 0,5 à 1 % des bactériémies (9). Les patients les plus à risque sont les patients de réanimation (10), et les patients ayant un antécédent respiratoire (*S. maltophilia* est présent dans 3 % des isolats d'exacerbation aiguë et sévère de BPCO (11)). Trente pourcent des patients atteints de mucoviscidose sont colonisés à ce germe (11) et *S. maltophilia* est présent chez 38% des patients immunodéprimés en réanimation (12). Ces chiffres sont à nuancer par l'importante difficulté à différencier l'infection de la colonisation. *S. maltophilia* est responsable de 2 à 15 % des PAVM (10,11,13).

*S. maltophilia* est associé à beaucoup de syndromes infectieux cliniques tels que pneumopathie, bactériémie, infections cutanées et infections liées au site opératoire, infections des voies urinaires, endocardite, méningite et infections intra-abdominales.

La présentation clinique des infections à *S. maltophilia* est variée. Elle est dominée par l'atteinte respiratoire (environ 55 %), suivi des bactériémies. On retrouve moins fréquemment les infections urinaires, les infections du site opératoire et les endocardites (9,10,12).

#### **1.4 Facteurs de risque et pronostic des pneumopathies associées aux soins à *S. maltophilia***

Dans une étude s'intéressant à *S. maltophilia* acquis en réanimation, les facteurs de risque identifiés sont les suivants: les antécédents de BPCO, et la durée de l'antibiothérapie préalable (10). Saugel *et al.* ont mis en évidence comme facteurs de risque de survenue de PAVM à *S. maltophilia*, un score SOFA élevé au premier jour d'isolement de *S. maltophilia* et la présence d'une immunodépression. Les PAVM à *S. maltophilia* sont le plus souvent des PAVM tardives, après cinq jours de ventilation invasive (dix jours pour l'étude de Saugel *et al.*), et sont poly microbiennes (12).

Dans l'étude de Hanes *et al.*, 46 % des pneumonies à *S. maltophilia* sont en réalité poly-microbiennes. Les pathogènes les plus fréquemment associés sont les autres bacilles gram négatif non fermentant comme *A. baumannii* (42 % des cas) et *P. aeruginosa* (34 % des cas) (12,14).

La forme clinique de pneumonies à *S. maltophilia* n'est pas spécifique. Ces pneumopathies sont le plus souvent associées à une augmentation significative de

la durée de séjour en réanimation et à une augmentation de la durée de la ventilation mécanique (11).

Le taux de mortalité est variable selon les études, mais reste toutefois élevé. L'étude de Hanes *et al.* rapporte une mortalité de 23 % (14), tandis que Saugel *et al.* retrouvaient une mortalité de 60 % chez des patients en réanimation (12).

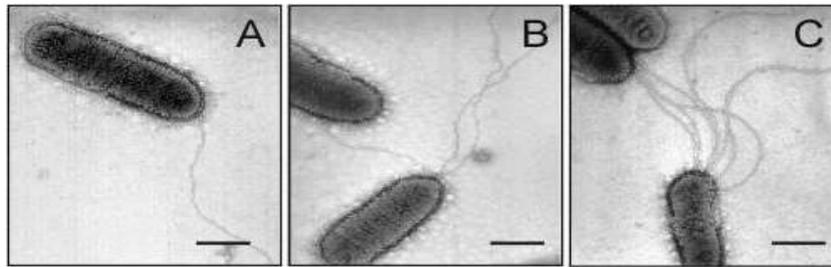
Les facteurs de risque de mortalité décrits dans la littérature sont principalement la défaillance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et un score SOFA élevé au premier jour d'identification de *S. maltophilia* (12).

## **1.5 *Stenotrophomonas maltophilia* : une bactérie particulière**

### **1.5.1 Description de la bactérie**

La bactérie se présente sous la forme de bacille à coloration gram-négatif, de 0,5 µm de diamètre sur 1,5 µm de longueur environ, non sporulée, mobile grâce à la présence d'un ou de plusieurs flagelles (Figure 1), possédant des fimbriaes, dépourvue de granules de poly-bêta-hydroxybutyrate.

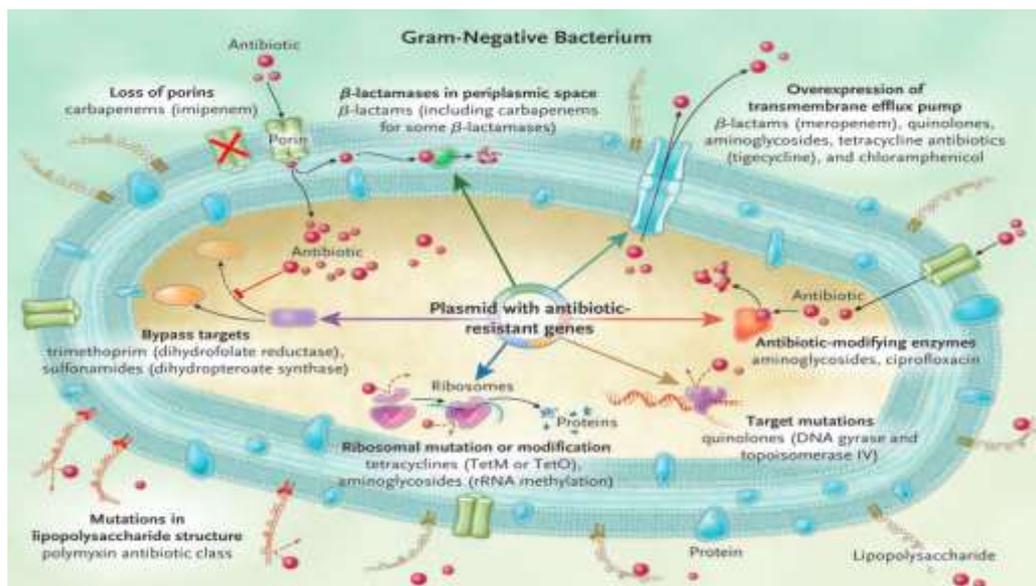
Elle peut produire des pigments, caractère indispensable pour le diagnostic (15). Ce pigment est jaune pâle à orangé, de nature caroténoïde et non diffusible (16). Cette bactérie se développe facilement sur la plupart des milieux de culture bactériologique avec une croissance rapide. Elle ne fermente pas le glucose, ne produit pas d'oxydase et peut parfois être confondue avec *Burkholderia cepacia* (17). La mobilité peut s'observer à 18 °C, mais certaines souches sont immobiles à 37 °C.



**Figure 1:** *S. maltophilia* avec un (A) ou plusieurs flagelles (B, C) (d'après De Oliveria-Garcia D et al., 2002 (18))

### 1.5.2 Mécanismes de résistance

*S. maltophilia* possède de nombreux mécanismes de résistances intrinsèques communs à tous les bacilles gram négatif : pompe à efflux,  $\beta$ -lactamase, enzyme d'inactivation des aminosides, imperméabilité membranaire (Figure 2)



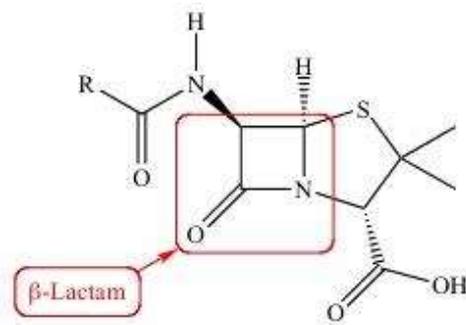
**Figure 2 :** les différents mécanismes de résistances aux antibiotiques des bacilles gram négatif et les antibiotiques concernés. (d'après Peleg AY et al, 2010 (19))

Les mécanismes de résistance les plus impliqués chez *S. maltophilia* sont essentiellement les  $\beta$ -lactamases, le système de pompe à efflux et les enzymes d'inactivation.

*S. maltophilia* peut également acquérir des mécanismes de résistance extrinsèque par le biais de transmissions horizontales et verticales : intégrons, transposons et plasmides (20). Les tests de sensibilité de la bactérie *in vitro* ne sont pas standardisés et leurs résultats sont difficilement extrapolables à la pratique clinique.

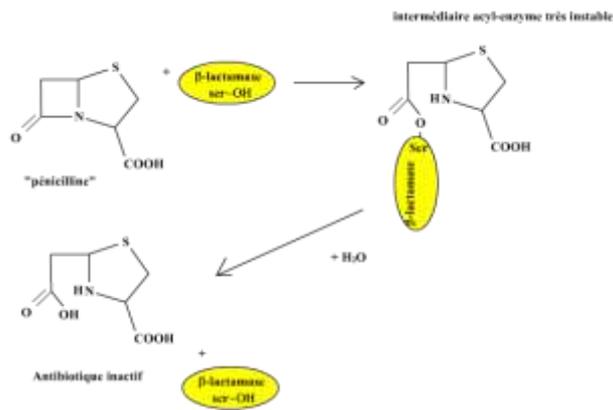
#### 1.5.2.1 Production de $\beta$ -lactamase

L'inactivation enzymatique par les  $\beta$ -lactamases est le mécanisme de résistance le plus répandu chez les bactéries à gram négatives. Tous les  $\beta$ -lactamines possèdent dans leurs structures un cycle  $\beta$ -lactame (Figure 3).



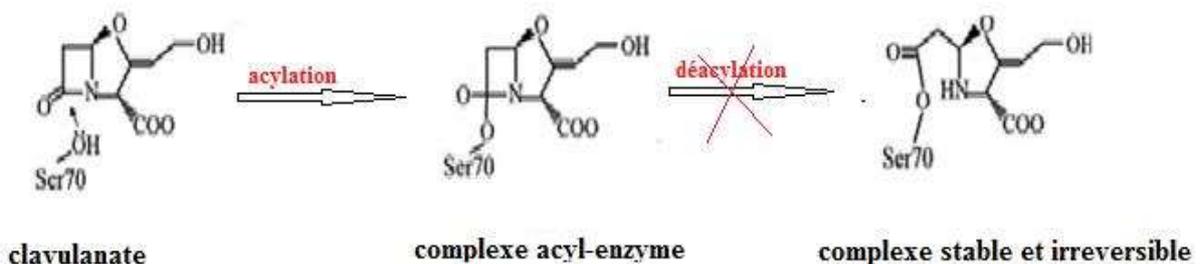
**Figure 3** : cycle  $\beta$ -lactame d'une  $\beta$ -lactamine (d'après Lee M et al. 2003 (21))

Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes qui catalysent d'une manière irréversible l'hydrolyse de la liaison amide du cycle  $\beta$ -lactame de l'antibiotique dans l'espace périplasmique et qui rendent l'antibiotique inactif avant qu'il n'atteigne sa cible (Figure 4).



**Figure 4 : hydrolyse du cycle B-lactame par une  $\beta$ -lactamase rendant la pénicilline inactive (d'après Sarah M et al., 2010 (22))**

L'utilisation de la combinaison  $\beta$ -lactamines/inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases est une alternative de lutte contre les  $\beta$ -lactamases. En effet, cette dernière représente l'approche thérapeutique la plus utilisée en clinique, et repose sur l'effet synergique des deux molécules : l'inhibiteur (le clavulanate, le tazobactam et le sulbactam) agit comme un substrat analogue des  $\beta$ -lactamases. La  $\beta$ -lactamase va se fixer sur l'inhibiteur de façon irréversible formant un complexe très stable et inactif. La  $\beta$ -lactamine peut alors se lier à sa cible et exercer son activité antibactérienne. La Figure 5 illustre la réaction chimique.



**Figure 5 : mode d'action des inhibiteurs des  $\beta$ -lactamines (acide clavulanique) (d'après Wright GD, 2000 (23))**

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez *S.maltophilia* est due à l'expression de deux  $\beta$ -lactamases inductibles, L1 et L2, mais tous les *S. maltophilia* isolés n'expriment pas des  $\beta$ -lactamases, même après induction avec un agent  $\beta$ -lactamine.

La L1 métallo- $\beta$ -lactamase est une métallo-enzyme dépendante du Zinc et hydrolyse les agents de type pénicillines, céphalosporines et carbapénème sauf le monobactam. La L1- enzyme n'est pas inhibée par l'acide clavulanique.

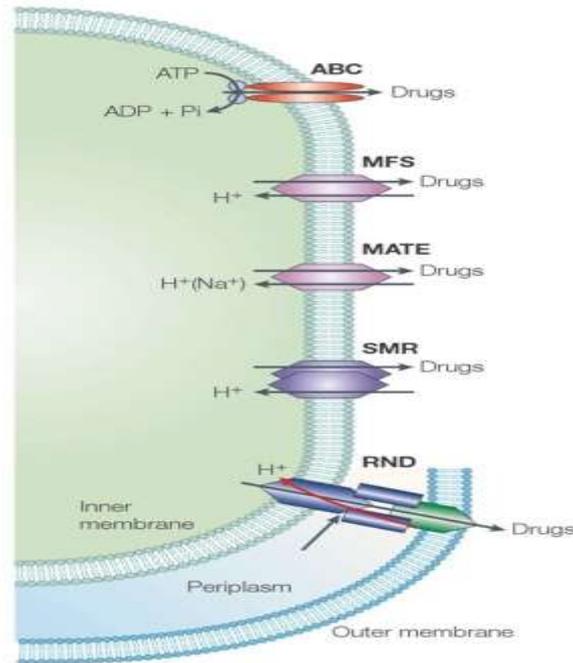
La L2 serine- $\beta$ -lactamase est une céphalosporinase qui hydrolyse l'aztréonam, mais elle est inhibée par l'acide clavulanique (24–26).

La  $\beta$ -lactamase L2 est inductible et inhibée par l'acide clavulanique, ce qui explique la sensibilité de *S. maltophilia* à l'association ticarcilline-acide clavulanique.

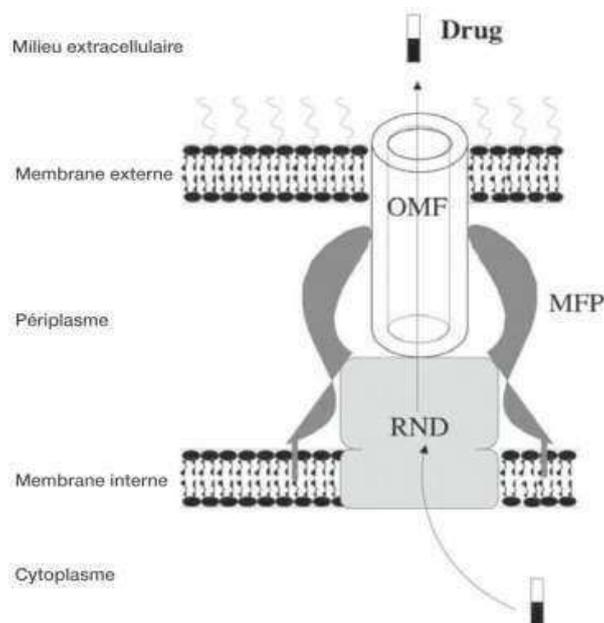
#### 1.5.2.2 Modification du système d'efflux

Les systèmes d'efflux sont regroupés en cinq familles selon les sources d'énergie utilisées et selon la taille et les structures protéiques (Figure 6).

La plupart des systèmes d'efflux impliqués dans la résistance aux antibiotiques chez les bacilles gram négatif appartiennent à la famille RND (Figure 7). Ils sont capables d'exporter des molécules de structures très différentes, ce qui leur confère une très large spécificité de substrats et la particularité de pouvoir entraîner des résistances multiples aux antibiotiques.



**Figure 6** : Les 5 familles du système efflux : ABC : ATP-Binding Cassette, MATE : Multidrug And Toxic-coupond Extrusion, MFS : Major Facilitator Superfamily, RND : Resistance-Nodulation-cell Division, SMR : Small Multidrug Resistance. (d'après Krulwich et al., 2005 (27))



**Figure 7** : Système d'efflux tripartite RND d'une bactérie à Gram négatif : RND : Resistance-Nodulation-cell Division, MFP : Membrane Fusion Protein, OMF : Outer Membrane Factor. (d'après Pagès et al., 2011 (28))

Les trois parties du système d'efflux RND sont codées par des gènes regroupés en opérons sur les chromosomes bactériens. Les systèmes d'efflux RND sont donc chromosomiques.

Plusieurs études se sont intéressées à ces gènes codant pour le système d'efflux du *S. maltophilia* et sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Les différents gènes codant pour le système RND du *S. maltophilia* et les différents substrats**

MFP	RND	OMF	Antibiotiques substrats	Références
SmeA	SmeB	SmeC	Aucun des antibiotiques étudiés	Li et al., 2002 (29)
SmeD	SmeE	SmeF	NAL, FQ (NOR, OFL, MXF, CIP), TC, DOX, M (ERY, AZY), CHL, NOV	Alonzo et Martinez, 2000 (30)
Smel	SmeJ		CIP, AG (AN, GM), TC, MIN	Chen et al., 2011 (31)
	Smek			Crossman et al., 2008 (32)
SmeY	SmeZ		AG	Crossman et al., 2008 (32)
Smev	SmeW	SmeX	NAL, MFX, TC, DOX, CHL	Chen et al., 2011 (31)

AG : aminosides ; AN : amikacine ; AZI : azithromycine ; CHL : chloramphénicol ; CIP : ciprofloxacine ; DOX : doxycycline ; ERY : érythromycine ; FQ : fluoroquinolones ; GM : gentamicine ; LVX : lévofloxacine ; MIN : minocycline ; M : macrolides ; MXF : moxifloxacine ; NAL : acide nalidixique ; NOR : norfloxacine ; NOV : novobiocine ; OFL : ofloxacine ; TC : tétracycline.

Comme décrit dans le tableau, SmeDEF est le gène le plus étudié et participe à un large panel de substrats qui confère à *S. maltophilia* sa résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques.

Alonzo et Martinez ont démontré dans leur étude que SmeDEF était exprimé dans 33% des souches de *S. maltophilia* et que la résistance aux tétracyclines, au chloramphénicol, à l'érythromycine, à la norfloxacine, à l'ofloxacine et à la ciprofloxacine était augmentée en cas d'hyper expression (30).

### 1.5.2.3 Modification enzymatique

Ce mécanisme de résistance est principalement impliqué dans la résistance aux aminosides.

Il existe trois classes d'enzymes différentes classées en fonction du radical qu'elles ajoutent à la molécule d'aminoside : les N-acétyltransférases (AAC) qui neutralisent les fonctions  $-NH_2$ , les O-nucléotidyltransférases (ANT) et les O phosphotransférases (APH) qui neutralisent les fonctions  $-OH$ .

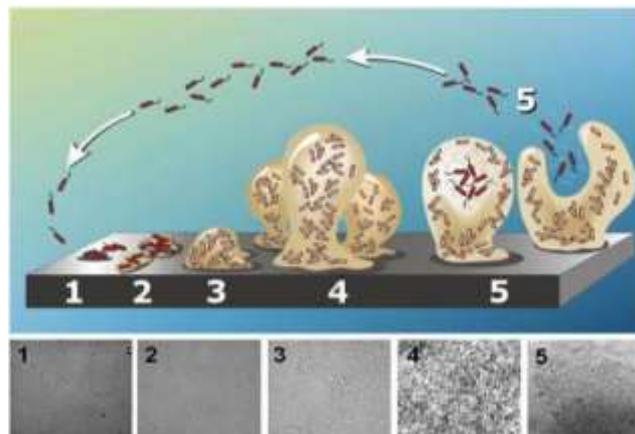
Ces enzymes sont codées sur des éléments génétiques mobiles, les plasmides, ce qui permet leur échange entre les bactéries (33). La famille des phosphotransférases est une large famille d'isozymes qui est responsable de l'O-phosphorylation. Il y a sept classes d'isozymes qui catalysent la phosphorylation d'aminoglycosides : l'APH (3'), APH (2''), APH (3''), APH (4), APH (7''), APH (6) et l'APH (9). L'enzyme la plus étudiée et la mieux comprise de cette famille est l'APH (3'). Cette enzyme confère à la bactérie qui la produit une résistance à la kanamycine, la néomycine, la paromomycine et l'amikacine, (34). La famille des aminoglycosides acétyltransférases est constituée de quatre isozymes : les AAC (1), AAC (3), AAC (2') et AAC (6), (35). Ces enzymes catalysent la N-acétylation.

La dernière famille d'enzymes, les aminoglycosides adényltransférases (ANT), catalyse le transfert catalytique d'un motif adényle entre le complexe  $Mg^*ATP$  et l'aminoglycoside (35). Il y a quatre isozymes : ANT (6), ANT (4'), ANT (3''), et ANT (2''). Le gène codant pour l'ANT (2'') est retrouvé dans la majorité des bactéries à gram négatif dont le *S. maltophilia*. Les informations génétiques pour ces enzymes sont localisées sur des transposons et des intégrons (36).

#### 1.5.2.4 Le biofilm

La formation du biofilm par *S.maltophilia* n'est pas un mécanisme de résistance. Toutefois, sa présence augmente la résistance du germe aux antibiotiques.

*S. maltophilia* a la capacité d'adhérer à des surfaces synthétiques qui sont chargées négativement tels que les cathéters veineux, les sondes urinaires et les valves cardiaques, grâce à ce biofilm qui lui est chargé positivement. Di Bonaventure *et al.* dans leur étude *in vitro*, ont caractérisé la cinétique de formation du biofilm par *S. maltophilia* (37). En effet, en moins de deux heures, *S. maltophilia* s'attache rapidement au polystyrène grâce à la production du biofilm, puis la formation du biofilm augmente atteignant l'intensité maximale à 24h de culture. Le biofilm est composé essentiellement de glycocalyx, favorise l'adhérence de la bactérie, joue un rôle crucial dans la protection bactérienne contre les mécanismes de défense de l'hôte et les agents antimicrobiens et par conséquent, rend l'éradication du germe plus difficile (38). Il est facile de comprendre que de déposer le matériel infecté est indispensable afin d'éradiquer l'infection (Figure 8).



**Figure 8 : Formation du biofilm par *S. maltophilia* (d'après Stoodley et al, 2004 (39))**

### 1.5.3 Résistances aux différentes lignes d'antibiotiques

#### 1.5.3.1 Résistance aux aminosides

*Stenotrophomonas maltophilia* présente une faible sensibilité aux aminosides. Plusieurs mécanismes sont impliqués avec des enzymes modifiant les aminosides principalement, des systèmes d'efflux et des modifications de paroi température-dépendantes.

Plusieurs gènes chromosomiques codant pour les enzymes ont été découverts. En 1999, Lambert et al. ont identifié que les souches bactériennes qui présentaient le gène ACC (6) codant pour l'acétyltransférase présentaient une résistance accrue aux aminosides et plus particulièrement à la gentamicine (40).

Un autre mécanisme impliqué dans la résistance aux aminosides est le changement de la paroi température dépendantes. En effet, la température joue un rôle dans la fluidité de la membrane externe (41), de la longueur des chaînes de lipopolysaccharides (42) et de leur teneur en phosphate (43). Ce dernier mécanisme, bien connu, entraîne une fausse sensibilité aux aminosides lors d'une incubation à 37 °C et peut entraîner des erreurs d'interprétation. Une incubation à 30 °C permet de mettre en évidence cette résistance (41).

#### 1.5.3.2 Résistance à l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim (cotrimoxazole)

*S. maltophilia* présente une résistance naturelle au triméthoprim, mais conserve une sensibilité au sulfaméthoxazole avec un maintien de la synergie entre ces deux antibiotiques. La bactérie est donc naturellement sensible au triméthoprim/sulfaméthoxazole, association très active sur *S. maltophilia*.

Cependant, des souches résistantes au cotrimoxazole peuvent être rencontrées, liées à la surproduction de systèmes d'efflux ou à l'acquisition d'intégrons.

#### 1.5.3.3 Résistances aux fluoroquinolones

La résistance aux quinolones est principalement liée à l'hyperexpression de pompes d'efflux (SmeDEF principalement) et à une imperméabilité de la paroi. En 2008, des gènes chromosomiques homologues de qnr nommée Smqnr ont été décrits (44). La ciprofloxacine, l'ofloxacine et la moxifloxacine semblent assez actives, avec des taux de sensibilité respectifs de 86 %, 89 % et 85 % alors que la norfloxacine n'est active que dans 20 % des cas (20). L'émergence de résistances aux quinolones est décrite sous traitement et s'associe souvent à une résistance croisée aux chloramphénicolés et tétracyclines.

## 1.6 Traitement antibiotique de choix

L'infection par *S. maltophilia* restant relativement rare, il n'existe pas d'étude clinique randomisée prospective évaluant une prise en charge thérapeutique. En conséquence, il n'existe pas de recommandation officielle quant à la prise en charge des infections à *S. maltophilia*.

Les molécules de choix dans le traitement des infections à *S. maltophilia* sont le triméthoprim/sulfaméthoxazole, l'association ticarcilline-acide clavulanique et les fluoroquinolones. La prévalence de la résistance aux antibiotiques est variable en fonction du type de patient.

### 1.6.1 Cotrimoxazole

Le cotrimoxazole représente un traitement de choix, la sensibilité est de plus de 80% (44).

Le taux de résistance au TMP-SMZ varie de 2 % au Canada et en Amérique latine à 10 % en Europe (9). Dans une étude de 2076 cas, il n'a été rapporté que 4,7% de résistance (5).

Le TMP-SMZ étant probablement bactériostatique, il est recommandé d'utiliser des doses élevées de TMP-SMZ (15 mg/kg par jour) (45). Cette posologie limite son utilisation par la survenue d'effets indésirables.

### 1.6.2 Ticarcilline-acide clavulanique et aztréonam-acide clavulanique

En seconde intention, une association de ticarcilline et d'acide clavulanique peut être utilisée. Le taux de résistance se situe entre 13 % en Europe et 29 % en Asie.

Selon le *SENTRY antimicrobial surveillance program* (9), 85 % des souches seraient sensibles *in vitro*.

Dans l'étude de Sader et Jones, on retrouvait un taux de résistance à 54,7% pour l'association ticarcilline/acide clavulanique, et dans une autre étude, on retrouvait 41% de résistance (44).

L'aztréoman-acide clavulanique possède une très bonne activité intrinsèque *in vivo* mais son utilisation dans le traitement de l'infection à *S. maltophilia* est limitée du fait de certaines difficultés d'interprétation de test de diffusion (46).

### 1.6.3 Céphalosporines

Les céphalosporines ne sont pas recommandées dans le traitement car elles présentent une faible activité *in vivo* avec un risque de résistance très élevé (47).

La combinaison de céphalosporines avec un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases tels que l'acide ceftazidime-acide clavulanique et l'acide céfépime-acide clavulanique est souvent mentionnée, mais la démonstration *in vitro* de l'efficacité est rare (48). *S. maltophilia* est intrinsèquement résistante aux carbapénèmes. Howe *et al.* ont montré que l'imipénème et le méropénème sont des inducteurs de la  $\beta$ -lactamase L1 et ne sont donc pas efficaces contre *S. maltophilia in vitro* (49).

### 1.6.4 Fluoroquinolones

Une étude a montré une activité intrinsèque de 85% et de 58% pour la lévofloxacine et la ciprofloxacine (50).

Les nouvelles fluoroquinolones ont montré une meilleure activité intrinsèque que les anciennes fluoroquinolones dans plusieurs études.

Valdezate a observé que plus de 95% des nouvelles fluoroquinolones étaient actives sur *S. maltophilia* et que parmi celles-ci, la clinafloxacine était deux à quatre fois supérieure aux autres fluoroquinolones (51).

Les nouvelles fluoroquinolones (clinafloxacine, moxifloxacine) semblent avoir une meilleure efficacité *in vitro* que la lévofloxacine et la ciprofloxacine. Le clinafloxacine semble être le plus prometteur avec 95 à 99 % des isolats sensibles (52). Ce succès est à nuancer par l'émergence rapide de résistance aux fluoroquinolones.

Des études doivent être réalisées pour déterminer si on peut utiliser ces nouvelles fluoroquinolones en monothérapie ou en association avec d'autres classes d'antibiotiques.

#### 1.6.5 Colistine

La colistine est un antibiotique polypeptide de la famille des polymyxines. La sensibilité à cet antibiotique est de plus de 70% (44). Comme pour les aminosides, on a observé que l'activité de la colistine est dépendante de la température.

La toxicité neurologique et néphrologique potentielle de la colistine a conduit à restreindre son utilisation durant les 30 années qui ont suivi sa commercialisation.

L'expérience clinique de l'aérosolthérapie comme voie d'administration est sans doute la plus courante chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce mode d'administration (colistine inhalée : 1,5 à 6 millions d'UI en trois ou quatre aérosols) a été proposé en association à une antibiothérapie intraveineuse d'une PAVM dans une seule étude. Celle-ci rapporte un succès thérapeutique chez sept patients sur huit avec une excellente tolérance. Néanmoins, dans l'attente d'études supplémentaires, il est conseillé de réserver cette voie d'administration aux patients en échec thérapeutique aux traitements conventionnels bien conduits (53).

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en collaboration avec la Société de Réanimation en Langue Française (SRLF) ont rédigé des recommandations formalisées d'experts (RFE) en 2017 sur l'utilisation de la colistine dans les PAVM (54).

« Dans le cadre des pneumonies documentées à bacilles à Gram négatif multi résistants, définis comme sensibles à la colimycine et lorsque aucun autre antibiotique n'est efficace, il faut probablement administrer la colimycine (colistimethate sodique) par voie nébulisée ».

GRADE 2+ accord fort (Recommandation PAVM 2017 SRLF)

### **1.7 Mono- ou bi-antibiothérapie ?**

Face au haut niveau de résistance à la plupart des antibiotiques et l'activité bactériostatique du TMP-SMZ, il est logique d'envisager une bi-antibiothérapie.

Les études *in vitro* démontrent que toutes les associations à base de TMP-SMZ sont plus efficaces que le TMP-SMZ utilisé en monothérapie (45). De très nombreuses associations ont été testées, mais les résultats n'ont jamais été testés *in vivo* dans le cadre de larges essais cliniques. On peut associer au TMP-SMZ un antibiotique pour lequel la sensibilité est avérée *in vitro*. On peut également l'associer à l'association ticarcilline/ acide clavulanique ou à une fluorquinolone (ex. levofloxacine) (20). En pratique, il n'existe cependant quasiment aucune donnée concernant l'efficacité d'une bi-thérapie en comparaison à une monothérapie.

### **1.8 Durée de traitement**

La problématique de la durée de traitement reste entière pour ces germes. La tendance actuelle est à la réduction de la durée de l'antibiothérapie, n'excédant pas sept jours. Cette durée réduite pourrait s'avérer inefficace et comporte un risque de récurrence ou de rechute. Ici encore, peu de données sont disponibles, notamment

concernant la durée de la bi-antibiothérapie s'il y a lieu. En outre, aucune étude ne s'est intéressée à la durée du traitement des infections à *S. maltophilia*.

Selon les RFE de 2017 : « il ne faut pas prolonger plus de sept jours la durée du traitement antibiotique pour les pneumonies associées aux soins, y compris pour les pneumonies à bacille gram négatif non fermentant en dehors de certaines situations (immunodépression, empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée) ». (GRADE 1-accord fort).

Cependant cette recommandation a été rédigée en se basant seulement sur des PAVM à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

## **II. Objectif de l'étude**

L'étude RESTROSTENO est une étude rétrospective, descriptive, multicentrique Française réalisée dans 13 établissements publics de France (répartis sur les régions Ile de France, Grand Est, et Auvergne-Rhône-Alpes), focalisée sur des patients présentant une pneumopathie à *S. maltophilia*. Son objectif principal est de décrire l'épidémiologie, la microbiologie et le pronostic de ces pneumopathies.

En préambule à cette étude, nous allons nous intéresser à notre cohorte « Grand Est ».

Nous allons identifier les facteurs de risque de mortalité et nous étudierons plus particulièrement le lien entre la mortalité et les différentes modalités de l'antibiothérapie. Pour cela nous nous intéresserons à la durée de l'antibiothérapie efficace ainsi qu'à la bithérapie.

# ***Partie II :*** ***Article***

## **Abstract**

**Background:** Hospital-acquired pneumonias caused by *Stenotrophomonas maltophilia* (*Sm*) are uncommon and occur mainly in intensive care units. Few studies have focused on this type of pneumonia and the different modalities of management remain highly debated. The objectives of this study were to evaluate the characteristics and outcomes of patients with *Sm* hospital-acquired pneumonia, and more specifically the effectiveness of the antibiotic therapy and dual therapy on patient survival.

**Methods:** This was a regional multicenter observational retrospective study including patients admitted to intensive care units in Lorriane region with clinical and microbiological criteria for *Sm* pneumonia (Retrosteno Study). We have gathered demographics, microbiology and prognosis data and we have investigated the different mortality risk factors related to these pneumonias. The primary criterion was in-hospital mortality. Descriptive analysis and uni- and multivariate analyses were performed.

**Results:** Among the 70 patients included, the median IGS score and SOFA score were 53 [interquartile range (IQR) 40-66] and 8 [6-11] respectively, with a median length of ICU stay of 29 days [16-52] and a mortality rate of 44%. Seventy four percent of pneumonia were ventilator associated-pneumonia (VAP) and 54% of these pneumonias were polymicrobial. Only 17% of probabilistic antibiotic therapies were efficient on *Sm*. In the univariate analysis, risk factors associated with mortality were age ( $p<0.001$ ), SOFA score at diagnosis of pneumonia ( $p=0.013$ ), septic shock ( $p<0.01$ ), and duration of effective antibiotic therapy ( $p<0.01$ ). In the multivariate analysis, only age was associated with in-hospital mortality (odds-ratio=1.10 (1.04; 1.16);  $p<0.001$ ).

Conclusion: The data are in line with the published literature, *Sm* pneumonia are most often VAPs with a high mortality rate. We have not been able to demonstrate a link between the different modalities of effective antibiotic therapy (duration of antibiotic therapy and dual therapy) and intra-hospital mortality. Further research is warranted to determine association and duration of antimicrobial therapy.

Keywords: hospital-acquired *pneumonia*, *intensive care*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *antibiotic therapy*.

## **Introduction**

*Stenotrophomonas maltophilia* (*Sm*) est une bactérie appartenant au groupe des bacilles gram négatif aérobies strictes non fermentant, et qui est responsable d'infections nosocomiales et plus particulièrement de pneumopathies liées aux soins en réanimation.<sup>1</sup> Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risques d'acquisition de ces pneumopathies à *Sm* en réanimation. Ainsi, la ventilation mécanique invasive, une durée de séjour prolongée de l'hospitalisation, la présence d'une néoplasie, un antécédent de BPCO et l'exposition préalable d'une antibiothérapie inadaptée ont été identifiés comme facteurs de risque<sup>1</sup>. *Sm* est responsable de 2 à 4% des infections associées aux soins<sup>2</sup>, mais son incidence est en augmentation du fait de l'exposition croissante aux antibiotiques et aux dispositifs invasifs chez les patients de réanimation.

La mortalité reste globalement élevée, et les facteurs de risque de mortalité retrouvés dans la littérature sont les défaillances cardiaques, rénales, et respiratoires ainsi qu'un score SOFA élevé à l'identification du germe.<sup>2</sup>

La prise en charge thérapeutique s'avère compliquée du fait de l'incidence de résistances naturelles ou acquises importantes comme la formation d'un biofilm,<sup>3</sup> qui participe à ce haut niveau de résistance. Cependant, les quelques recommandations quant à la conduite de l'antibiothérapie pour les infections à *Sm* reposent sur des études rétrospectives monocentriques avec de petits collectifs de patients, des études in vitro ou des cas rapportés, et n'ont pas permis d'étudier l'impact sur le pronostic de ces patients des différentes modalités d'antibiothérapies, en particulier de la réalisation d'une bithérapie d'antibiotiques, ou d'une durée de traitement prolongée. Néanmoins, la prise en charge comme le pronostic en réanimation de ces pneumonies demeurent mal connus.

Afin de documenter et de décrire au mieux cette pathologie, il est nécessaire de disposer de larges cohortes de patients. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'épidémiologie, la microbiologie et les facteurs pronostiques des pneumopathies documentées à *Sm* dans différentes réanimations en France, en particulier, l'association entre mortalité et l'existence d'une bithérapie antibiotique et la durée de traitement efficace.

L'étude décrite présente une partie des données de l'étude nationale RETROSTENO et se focalise sur les patients admis en réanimation en Lorraine.

## **Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude observationnelle, épidémiologique rétrospective, multicentrique, menée dans 3 départements de la région Lorraine, (Moselle, Meurthe-Moselle et Vosges). Tous les patients de plus de 18 ans hospitalisés en réanimation ou aux soins continus dans 6 réanimations en Lorraine, (réanimation médicale Brabois, réanimation chirurgicale Brabois, réanimation chirurgicale cardiaque Brabois, réanimation polyvalente central au CHRU de Nancy, réanimation polyvalente Metz et la réanimation polyvalente d'Epinal) et ayant présenté une pneumopathie à *Stenotrophomonas maltophilia* durant la période du 1er janvier 2012 au 1er janvier 2017 étaient inclus.

Le Comité Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (CERAR), le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS N°17-061) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL N°917113) ont rendus des avis favorables.

### Définitions

Une pneumopathie à *Stenotrophomonas maltophilia* est définie devant une suspicion de pneumopathie infectieuse (association à au moins deux facteurs parmi les suivants : une fièvre supérieure à 38°5 ; une hyperleucocytose supérieure à 10000/mm<sup>3</sup> ou une leucopénie inférieure à 4000/mm<sup>3</sup> ; des sécrétions trachéo-bronchique purulentes ; l'apparition ou la persistance d'infiltrats radiologiques sur la radiographie pulmonaire), et une confirmation microbiologique par la présence d'un taux significatif de *Stenotrophomonas maltophilia*, peu importe le type de prélèvement, (>10<sup>4</sup> germes/ml pour le LBA, >10<sup>3</sup> germes/ml pour le mini-LBA, 10<sup>5</sup> germes/ml pour les aspirations endotrachéale/bronchique et > 10<sup>7</sup> germes/ml pour les expectorations).

L'échec du traitement est défini par la persistance des critères de pneumopathie après au moins 48 heures d'antibiothérapie efficace associé à un nouveau prélèvement respiratoire positif à *Sm*. Les critères d'exclusion étaient la minorité des patients (<18 ans) au moment du diagnostic de la pneumopathie et les patients considérés comme colonisés (prélèvements respiratoires positifs à *Sm* sans critères cliniques de pneumopathie).

### Recueil et analyse des données

La recherche des patients s'est effectuée en se basant sur base de données incluant tous les patients présentant un prélèvement respiratoire positif à *Sm* selon les seuils précédemment définis et après application des critères d'inclusions et d'exclusion.

Les données recueillies étaient les suivantes : les caractéristiques des patients (âge au diagnostic de la pneumopathie, sexe, indice de masse corporel, comorbidités, immunodépression), la date et le motif d'hospitalisation à l'hôpital et en réanimation,

la date de diagnostic de la pneumopathie, le score SOFA à l'admission et au diagnostic de la pneumopathie, le score IGS2, la durée de la ventilation non invasive et invasive avant le diagnostic et après le diagnostic, la durée de l'antibiothérapie dans les 30 jours avant le diagnostic, des données sur la microbiologie (type de prélèvement, infection plurimicrobienne, antibiogramme), la présence d'un choc septique associé, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la durée de l'antibiothérapie efficace ainsi que la durée de la bithérapie si présence d'une bithérapie, le retentissement de la pneumopathie et évolution de la pneumopathie (récidive d'une pneumopathie aux mêmes germes ou autres, mortalité intra-hospitalière).

Les données ont été recueillies dans le dossier médical papier du patient pour les données avant 2014 et sur DXcare pour les données après 2014 et intégrés par voie électronique de façon anonyme par un e-CRF créé dans *Research Electronic Data Capture* (RedCAP) sur le site de la plateforme d'aide à la recherche clinique (PARC) du CHU de Nancy.

#### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité observée des patients présentant une pneumopathie à *Sm*. Les critères de jugement secondaires correspondaient aux facteurs de risque de mortalité, ainsi qu'une analyse descriptive des antibiothérapies utilisées, des modalités et des profils de résistance bactérienne.

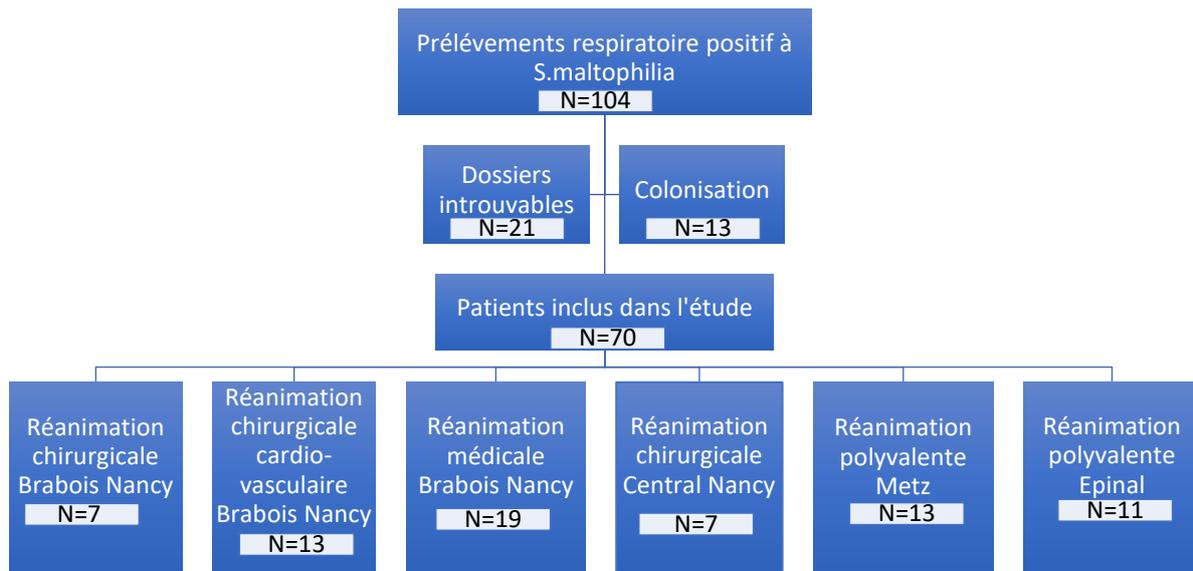
### Analyse statistique

L'analyse des données et l'interprétation des résultats ont été réalisées avec l'aide du département de santé publique du CHU de Nancy. Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne avec écart type, médiane, premier quartile, troisième quartile et en valeur minimale et maximale. Les variables qualitatives ont été décrites en nombre et en pourcentage. Les analyses univariées ont été effectuées avec les tests de Chi<sup>2</sup>, Fischer, Welch, et Man-Whitney selon l'effectif des données analysées avec un seuil de significativité de 5%.

L'analyse multivariée a été effectuée en prenant en compte toutes les variables qui étaient significatives en analyse univariée. Les résultats sont exprimés en odds-ratio avec un intervalle de confiance de 95% et un seuil de significativité de 5%.

## **Résultats**

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 1<sup>er</sup> janvier 2017, 104 patients dans les 6 réanimations de Lorraine présentaient un prélèvement respiratoire positif à *Stenotrophomonas maltophilia*. 13 ont été considérés comme colonisés et 21 patients ont été exclus en raison de données manquantes (dossier médical introuvable). Au total, 70 patients ont été inclus dans les 6 réanimations de Lorraine. La répartition dans les différentes réanimations est décrite dans le diagramme des flux Figure 1.



**Figure 1** : Diagramme de flux de la répartition des pneumopathies dans les différentes réanimations

### **Caractéristique de la population :**

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 1. L'âge médian des patients inclus est de 69 ans [60-78], près de 77% des patients étaient des hommes. Les patients étaient considérés comme à risque élevé de mortalité avec un IGS2 moyen de 53 +/- 18.

Les patients étaient hospitalisés pour un motif médical dans 71% des cas, 11% pour un motif chirurgical programmé et 17% pour une chirurgie urgente. La durée d'hospitalisation était prolongée avec une durée médiane de 42 jours.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

<b>Variable</b>	<b>Total N=70</b>
Sexe masculin (n, (%))	54 (77)
Age à l'admission (médiane [IQR])	69 [60-78]
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ) (médiane [IQR])	26 [23-29]
Motif d'admission (n, (%))	
Médical	50 (71)
Chirurgical programmé	8 (11)
Chirurgical urgent	12 (17)
Colonisation connue à <i>S. maltophilia</i>	1 (1)
<b>Antécédents</b>	
BPCO (n, (%))	11 (13)
HTA (n, (%))	47 (67)
Insuffisance cardiaque (n, (%))	18 (26)
Insuffisance respiratoire chronique (n, (%))	7 (10)
Insuffisance rénale chronique dialysée (n, (%))	3 (4,3)
Cirrhose hépatique (n, (%))	4 (5,7)
Diabète insulino-requérant (n, (%))	15 (21)
Tabagisme chronique (n, (%))	21 (30)
Intoxication alcoolique chronique (n, (%))	9 (13)
Prise régulière de stupéfiants (n, (%))	1 (1,4)
Mucoviscidose (n, (%))	1 (1,4)
Pathologie neurologique sévère (n, (%))	11 (16)
Immunodépression (n, (%))	13 (18,6)
Hémopathie bénigne	2 (2,9)
Hémopathie maligne	5 (7,1)
Néoplasie solide en cours de traitement	3 (4,3)
Néoplasie en rémission	3 (4,3)
Biothérapie	1 (1,4)
Traitement immunosuppresseur	2 (2,9)
Corticothérapie systémique >0,5 mg/kg> 30 jours	2 (2,9)
<b>Score de gravité</b>	
Score SOFA à l'admission (moyenne (DS))	8 (3)
Score IGS à 24 heures de l'admission (moyenne (DS))	53 (18)
<b>Durée de séjour (jours, médiane [IQR])</b>	
En réanimation	29 [16-52]
A l'hôpital	42 [27-77]

Les données sont présentées en nombre (%) de patients en l'absence d'autre indication.

IQR, écart interquartile ; DS, déviation standard ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTA, hypertension artérielle ; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment ; IGS, indice de gravité.

### **Caractéristiques de la pneumopathie :**

Les pneumopathies sont survenues de façon tardive avec un délai de survenue de la pneumopathie de 13 jours après l'hospitalisation et de 9 jours après l'admission en service de réanimation. Plus de 75% des patients étaient déjà intubés au diagnostic

de la pneumopathie, avec une durée moyenne de ventilation invasive avant le diagnostic de plus de 7 jours. Les PAVM représentaient 74% des pneumopathies dans notre étude. Une bactériémie était associée à la pneumopathie seulement dans 8,6% des cas et une pleurésie associée était rencontrée dans 10% notre population. 93% des patients ont présenté un SDRA avec pour plus de la moitié des patients un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 200. Le reste des données est décrit dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques de la pneumopathie à *Stenotrophomonas maltophilia***

Variables	Total=70
Délai entre admission à l'hôpital et la pneumopathie à <i>S. maltophilia</i> (médiane [IQR])	13 [6-20]
Délai entre admission en réanimation et la pneumopathie à <i>S. maltophilia</i> (médiane [IQR])	9 (5-17)
Patients déjà intubés au moment du diagnostic de la pneumopathie	53 (76)
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	52 (74)
Pneumopathie post chirurgie cardiaque	18 (26)
Nombre de jours de ventilation invasive avant le diagnostic (médiane [IQR])	7 [2-15]
Score SOFA au diagnostic (moyenne (DS))	8 (3)
Bactériémie associée	6 (7,1)
Pleurésie purulente associée	7 (8,9)
Nécessité d'une intubation pour le traitement de la pneumopathie	4 (5,7)
Sévérité de l'atteinte pulmonaire, rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> le plus bas après le diagnostic	
>300 avec PEP>=5 cmH <sub>2</sub> O	5 (7,1)
Mineur : 201-300 avec PEP>=5 cmH <sub>2</sub> O	16 (22,9)
Modéré : 101-200 avec PEP >=5 cmH <sub>2</sub> O	40 (57,1)
Sévère : <=100 avec PEP>=5 cmH <sub>2</sub> O	9 (12,9)
Nécessité de décubitus ventral	3 (4,3)
Choc septique associé	33 (47,1)
Nécessité d'une trachéotomie	16 (22,9)

Les données sont présentées en nombre (%) de patients en l'absence d'autre indication.

IQR, écart interquartile ; DS, déviation standard ; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment ; PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène ; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène ; PEP, pression expiratoire positive ; <=, inférieur ou égal.

### **Microbiologie :**

Dans notre étude, la majorité des prélèvements étaient des aspirations trachéales (49%) et des prélèvements distaux protégés (30%). On retrouvait 46% de prélèvements mono microbien à *S. maltophilia* et dans les prélèvements poly

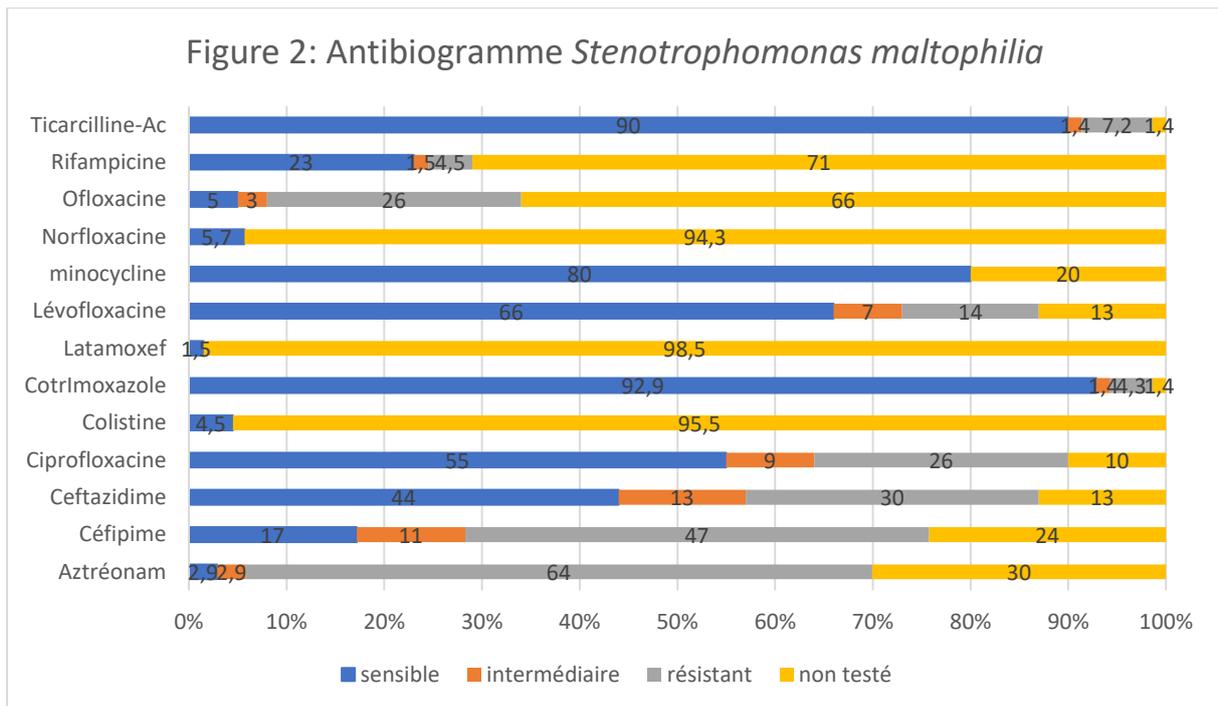
microbiens (54%), les germes le plus souvent associés à *S. maltophilia* étaient les bacilles gram négatif de type *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* et *Klebsiella*. Le détail des autres germes présents dans les prélèvements respiratoires et associés à *S. maltophilia* est décrit dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Techniques de prélèvements et germes associé au *S. maltophilia* dans les prélèvements poly microbiens**

Variables	Total=70
Technique de prélèvement microbiologique :	
Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)	6 (8,6)
Aspiration trachéo-bronchique (AT)	34 (49)
Prélèvement distal protégé (PDP)	21 (30)
Lavage broncho-alvéolaire (LBA)	9 (13)
Infection poly microbienne :	38 (54,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (11,4)
<i>Escherichia coli</i>	6 (8,6)
<i>Enterobacter</i>	8 (11,4)
<i>Serratia</i>	4 (5,7)
<i>Klebsiella</i>	8 (11,4)
<i>Citrobacter</i>	1 (1,4)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,4)
<i>Haemophilus</i>	1 (1,4)
<i>Hafnia</i>	1 (1,4)
SAMS	3 (4,3)
<i>Staphylocoque coagulase négative</i>	5 (7,1)
<i>Streptococcus</i>	1 (1,4)
<i>Levures</i>	1 (1,4)

Les données sont présentées en nombre (%) de prélèvements en l'absence d'autre indication. SAMS, *Staphylocoque aureus* méthicilline sensible.

Dans notre série, *S. maltophilia* était sensible in vivo au cotrimoxazole (93%), à la ticarcilline-acide clavulanique (90%) et à la minocycline (80%). Le taux de résistance était de 4,3% pour le cotrimoxazole, 7,2% pour la ticarcilline-acide clavulanique, de 26% pour la Ciprofloxacine et de 14% pour la lévofloxacine. Le détail de la sensibilité et des résistances est décrit dans la Figure 2.



**Figure 2 : Sensibilité et résistance *in vitro* des différents antibiotiques au *S. maltophilia***

### **Utilisation des antibiotiques :**

Dans notre étude, plus de 82% des patients ont reçu au moins un antibiotique dans les 30 jours précédant le diagnostic de la pneumopathie avec un maximum de 6 antibiotiques pour certains patients. Les antibiotiques les plus utilisés étaient les  $\beta$ -lactamines avec 44% des patients qui ont reçu au moins une C3G et 15% au moins une dose d'Augmentin. 14,3% des patients ont reçu des carbapénèmes dans les 30 jours avant le diagnostic.

La majorité de patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste (77,1% des patients) et seulement 17,1% des antibiothérapies étaient efficaces sur le *S. maltophilia*. Le reste des données est résumé dans le Tableau 4.

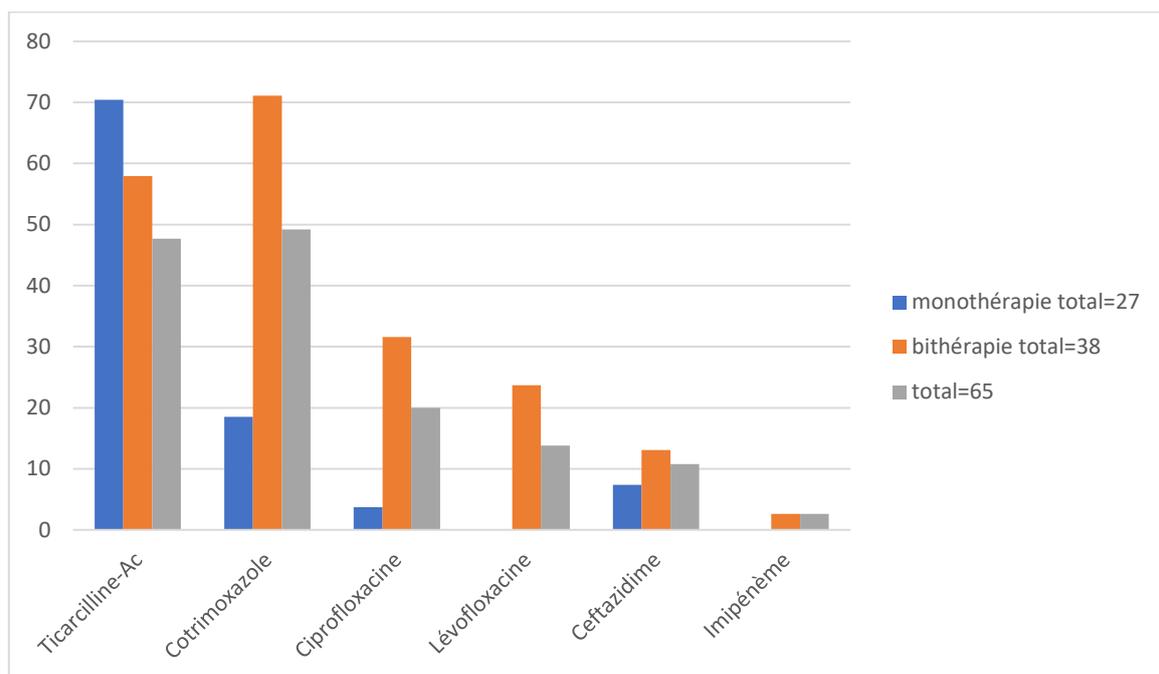
**Tableau 4 : Caractéristiques des différentes antibiothérapies avant et après le diagnostic de la pneumopathie**

Variables	Total=70
Nombre de patients ayant reçu au moins un antibiotique dans les 30 jours précédant le diagnostic	58 (83)
Durée antibiothérapie dans les 30 jours précédant le diagnostic (médiane (IQR))	7 (4-13)
Nombre total d'antibiotiques reçus dans les 30 jours avant le diagnostic :	
0	12 (17,1)
1	9 (12,8)
2	22 (31,4)
3	13 (18,8)
4	7 (10)
5	3 (4,2)
6	4 (5,7)
Classes antibiotiques reçus dans les 30 jours avant le diagnostic	
Amoxicilline	6 (8,6)
Amoxicilline+acide clavulanique	11 (15,7)
C3G	31 (44,3)
Céfépime	2 (2,9)
Ceftazidime	2 (2,9)
Ticarcilline	0 (0)
Ticarcilline+acide clavulanique	0 (0)
Pipéracilline	0 (0)
Pipéracilline+tazobactam	10 (14,3)
Carbapénème	10 (14,3)
Aminoside	13 (18,6)
Fluoroquinolone	6 (8,6)
Cotrimoxazole	0 (0)
Glycopeptide	3 (4,2)
Métronidazole	7 (10)
Linézolide	5 (7,1)
Autre	17 (24,3)
Introduction antibiothérapie probabiliste	54 (77,1)
Antibiothérapie probabiliste adapté au <i>S. maltophilia</i>	12 (17,1)
Délai entre prélèvement et introduction antibiothérapie efficace (médiane (IQR))	2 (2-4)
Bi-antibiothérapie dirigée contre <i>S. maltophilia</i>	38 (54,3)
Durée totale antibiothérapie efficace (médiane (IQR))	14 (8-15)

Les données sont présentées en nombre (%) de patients en l'absence d'autre indication. IQR, écart interquartile.

Soixante-cinq patients ont bénéficié d'une antibiothérapie curative active sur *Stenotrophomonas maltophilia* dont 38 avec une bithérapie. Les cinq antibiotiques utilisés dans notre cohorte sont la ticarcilline-acide clavunanique, le cotrimoxazole, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la ceftazidine et l'imipénème. Chez les patients

traités en monothérapie, 70,4% des patients ont bénéficié d'un traitement par ticarcilline-acide clavulanique, 18,5% par cotrimoxazole, 7,4% par ceftazidime et 3,7% par ciprofloxacine. Chez les patients bénéficiant d'une bithérapie, le cotrimoxazole était utilisé dans 71% des cas et la ticarcilline-acide clavulanique pour 57,9% des cas. L'association cotrimoxazole/ticarcilline-acide clavulanique a été utilisée dans 34,4% des cas, les associations cotrimoxazole/ciprofloxacine, cotrimoxazole/lévofloxacine, ticarcilline-acide clavulanique/ciprofloxacine et l'association ticarcilline-acide clavulanique/lévofloxacine dans 13,2%, 15,8%, 15,8% et 5,7% des cas respectivement. Le détail est fourni dans la Figure 3.



**Figure 3 : Utilisation des différents antibiotiques efficaces (résultats exprimés en %)**

### **Mortalité :**

Dans notre cohorte, 31 patients sont décédés soit 44% de l'effectif total dont 26 décès en réanimation. 8 patients ont présenté une récurrence de la pneumopathie à *Stenotrophomonas maltophilia* après le premier épisode.

### Facteur de risque de mortalité

En analyse univariée, le score SOFA au diagnostic de la pneumopathie était de 9 +/- 4 dans le groupe des patients décédés et de 7 +/- 4 dans le groupe des patients vivants,  $p=0,013$ . 33 patients ont présenté un choc septique associé à la pneumopathie dont 68% dans le groupe des patients décédés,  $p<0,01$ .

La durée de l'antibiothérapie dans les 30 jours avant le diagnostic était de 8 +/- 7 en moyenne. Chez les patients décédés, la durée était de 7 +/- 6 jours contre 10 +/- 7 jours chez les patients qui survivaient avec un  $p= 0,19$ .

L'analyse de l'antibiothérapie efficace de la pneumopathie montrait que la durée de l'antibiothérapie efficace chez les patients décédés était de 10 +/- 5 jours contre 13 +/- 4 jours avec un  $p<0,01$ .

38 patients soit 54% des patients ont bénéficié d'une bithérapie, 15(48%) dans le groupe décédé et 23 (59%) dans le groupe des patients vivants,  $p=0,52$ . Le reste de l'analyse univariée est décrite dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Analyse univariée : facteurs de risque associé à la mortalité**

Variables	Patients vivants (n=39)	Patients décédés (n=31)	N	p
Age (DS)	60 (16)	74 (9)	70	<b>&lt;0,001</b>
Score IGS (DS)	51 (16)	56 (19)	70	0,73
Score SOFA à l'admission (DS)	8 (3)	9 (4)	70	0,26
Score SOFA au diagnostic (DS)	7 (4)	9 (4)	70	<b>0,013</b>
PAVM (%)	32 (82)	20 (65)	52	0,16
Choc septique (%)	12 (31)	21 (68)	33	<b>&lt;0,01</b>
Infection poly microbienne (%)	22 (56)	16 (52)	38	0,87
Durée entre hospitalisation et diagnostic (DS)	13 (14)	12 (11)	70	0,73
Durée ventilation invasive avant diagnostic (DS)	12 (13)	11 (11)	70	0,73
Durée antibiothérapie dans les 30 jours avant le diagnostic (DS)	10 (7)	7 (6)	58	0,19
Bi-antibiothérapie efficace (%)	23 (59)	15 (48)	38	0,52
Durée bi-antibiothérapie (DS)	11 (4)	8 (5)	38	0,074
Durée totale de l'antibiothérapie efficace (DS)	13 (4)	10 (5)	67	<b>&lt;0,01</b>

Les résultats de l'analyse multivariée sont décrits dans le Tableau 6. Les variables analysées sont les variables significatives de l'analyse univariée : l'âge, la présence d'un choc septique, le score SOFA au diagnostic, et la durée de l'antibiothérapie efficace. L'odd-ratio de la durée de l'antibiothérapie efficace était de 0,883 (0,779 ; 1,00) avec  $p = 0,0503$ .

**Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la mortalité**

<b>Variable</b>	<b>Odds-Ratio [IC]</b>	<b>p</b>
Age	1,10 [1,04 ; 1,16]	<b>&lt;0,001</b>
Score SOFA au diagnostic	1,12 [0,949 ; 1,31]	0,18
Choc septique	2,35 [0,637 ; 8,67]	0,2
Durée totale de l'antibiothérapie efficace	0,883 [0,779 ; 1,00]	0,0503

*IC : intervalle de confiance ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; p : p-value.*

## **Discussion**

Cette étude présente le descriptif partiel de patients hospitalisés dans différents services de réanimation de la région Lorraine présentant une pneumopathie à *Sm* associée aux soins et inclus dans l'étude multicentrique nationale RETROSTENO. Ce travail décrit l'épidémiologie de 70 patients sur les 282 inclus dans RETROSTENO. Il confirme la forte morbi-mortalité des patients de réanimations présentant cette pathologie avec une mortalité de 44%. Cependant, la gravité initiale de l'état clinique à l'admission en réanimation de ces patients, appréciée par un score SOFA à  $8\pm 4$  et un IGS moyen à  $58\pm 18$ , était commune et fréquemment rapportée dans la littérature<sup>2,4</sup>. Les données obtenues sont conformes à celles précédemment publiées ceux de la littérature, notamment les différentes données épidémiologiques, microbiologiques et les facteurs de risque de mortalité de ces pneumopathies. Cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence l'intérêt sur le pronostic des différents modes de l'antibiothérapie.

Les pneumopathies à *Sm* sont le plus souvent des PAVM tardives acquises après 5 jours de ventilation invasive de façon, ce qui est conforme à ce qui a été précédemment publié<sup>2</sup>. Dans notre étude, 74% de nos pneumopathies sont des PAVM avec en moyenne 7 jours de ventilation invasive avant le diagnostic. Les facteurs de risques de développer une infection pulmonaire à ce germe ne sont en revanche que partiellement similaires<sup>4</sup>. Quarante-deux pourcent des patients avaient reçu au moins une antibiothérapie dans les 30 jours précédant le diagnostic.

Les pneumopathies à *Sm* sont des pathologies graves avec un taux de mortalité important. Le taux de décès était de 44%, ce qui est comparable aux données de la littérature avec des taux variables de 23%<sup>5</sup> à plus de 60%<sup>4</sup>. Le score SOFA élevé au diagnostic de la pneumopathie et la combinaison à un choc septique étaient associés

à une mortalité élevée, comme dans la plupart des études dans la littérature<sup>24</sup>.

Pour plus de la moitié des patients, la pneumopathie à *Sm* était associée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré à sévère avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 mmHg. En effet, il est fort probable que la gravité de ces pneumopathies soit en lien avec le terrain fragilisé des patients (antécédents et immunodépression). De plus, 54% des pneumopathies étaient polymicrobiennes et le plus souvent associées à d'autres germes gram négatif. Ce résultat n'est pas surprenant puisque les bacilles gram négatif, particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, partagent les mêmes facteurs de risque d'acquisition, à savoir la ventilation mécanique invasive, un antécédent de BPCO, un diabète et une durée d'hospitalisation prolongée<sup>6,7</sup>. Par conséquent, il est difficile de corréler l'hypoxémie à la virulence de *Sm* ou aux autres germes présents dans l'inoculum pulmonaire.

L'antibiothérapie probabiliste était efficace dans seulement 17% des cas. Ce résultat s'explique par la multi résistance du *S. maltophilia* aux différents antibiotiques utilisés habituellement en antibiothérapie probabiliste dans les pneumopathies nosocomiales (pipéracilline-acide clavulanique, carbapénème et aminoside). Bien que l'introduction d'une antibiothérapie efficace précoce soit un élément important dans le pronostic de ces pneumopathies<sup>8</sup>, notre étude n'a pas montré de lien entre l'antibiothérapie probabiliste inefficace et la mortalité. Cela est probablement dû à la relative précocité d'introduction d'une antibiothérapie efficace (durée médiane de 2 jours). Elle s'explique par la croissance rapide du germe sur les milieux de cultures<sup>9</sup>, permettant de rendre un résultat précoce et d'administrer une antibiothérapie ciblée.

Dans notre étude, la durée de l'antibiothérapie curative efficace était significativement associée à la mortalité. En effet, les patients décédés recevaient en moyenne une durée de traitement plus courte que les patients qui survivaient dans

l'analyse univariée ( $p < 0,01$ ). Cependant, il faut prendre en compte plusieurs éléments indispensables pour pouvoir interpréter ces résultats. Lorsque l'on observe l'analyse multivariée, la durée de l'antibiothérapie efficace n'est plus significative probablement du fait d'une faible proportion de patients et par conséquent d'un manque de puissance.

Enfin, dans notre étude, nous n'avons pas identifié la cause exacte des décès de nos patients. En effet, il est difficile de différencier les décès directement liés à la pneumopathie à *Sm* de ceux qui sont le résultat des nombreuses comorbidités ou de la présence d'autres pathogènes en cas d'infections poly microbiennes. Un autre élément à prendre en considération est que la mortalité est une donnée variable dans le temps et, par conséquent, il est difficile de dire si cela est lié au fait que les patients recevaient plus longtemps le traitement parce qu'ils vivaient plus longtemps. Un dernier point est à souligner. Nous avons retenu comme critère de jugement la mortalité intra-hospitalière, ce qui constitue un biais de suivi avec une perte d'information puisque nous n'avons aucune donnée sur le devenir des patients après leur sortie de l'hôpital.

Aucune étude ne s'est intéressée à la durée du traitement des pneumopathies à *Sm*. Il existe bien des recommandations françaises sur la durée du traitement de pneumopathie à bacille gram négatif non fermentant. Ces recommandations préconisent une durée de 7 jours de traitement hors situations particulières comme l'immunodépression, l'empyème, ou la pneumopathie nécrosante. Cependant, ces recommandations ont été rédigées en se basant uniquement sur les pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*<sup>10</sup>.

Concernant la bithérapie, notre étude n'a pas permis de montrer un lien avec la mortalité, bien que 38 patients aient reçu une bithérapie. La combinaison la plus

utilisée était l'association cotrimoxazole/ticarcilline-acide clavulanique alors qu'en monothérapie, la ticarcilline-acide clavulanique était la plus utilisée. Plusieurs études se sont intéressées à la bithérapie dans le traitement de ces pneumopathies. Des études *in vitro* sur la destruction bactérienne démontrent que le cotrimoxazole, qui est l'antibiotique le plus utilisé dans le traitement des infections à *S. maltophilia* est bactériostatique contre la plupart des isolats. La combinaison de ticarcilline-acide clavulanique/cotrimoxazole produit des effets synergiques si les isolats bactériens sont sensibles à au moins un des deux agents bactériens<sup>11</sup>. On retrouve cet effet synergique avec le cotrimoxazole associé à la ceftazidime, la ciprofloxacine ou les aminoglycosides lorsque la souche testée est sensible au cotrimoxazole et sensible ou moyennement sensible au second agent antibactérien<sup>12</sup>. La combinaison de ciprofloxacine et ticarcilline-acide clavulanique ou ceftazidime provoque une destruction bactérienne synergique si l'isolat a une concentration inhibitrice minimale de ciprofloxacine (CMI) <32 mg/mL<sup>11</sup>. Zelenitsky *et al.* avaient démontré que le cotrimoxazole associé avec d'autres agents antimicrobiens tels que la ceftazidime était plus efficace et fournissait un avantage significatif comparé à la monothérapie contre quelques souches étudiées dans un modèle *in vitro*<sup>13</sup>. Quant à Muñoz *et al.*, ils ont démontré dans leur étude que la synergie cotrimoxazole/colistine pour les souches résistantes au cotrimoxazole, devenait sensible après administration de la bithérapie.<sup>14</sup> Cela s'explique par le mécanisme d'action de la colistine qui favoriserait l'entrée du cotrimoxazole dans la bactérie. Toutefois, la combinaison antimicrobienne pour le traitement de *Sm* reste controversée. Il est difficile de tirer des conclusions définitives des études publiées en raison du nombre limité de souches étudiées, de la grande variété de combinaisons testées et des différentes méthodes utilisées. Bien que la synergie entre les combinaisons de médicaments puisse être démontrée

*in vitro*, il est difficile de la démontrer *in vivo* du fait que les études prospectives comparatives randomisées comparant l'efficacité de l'antibiothérapie sont souvent difficiles à mettre en place d'un point de vue éthique.

Dans notre étude, l'analyse des antibiogrammes montrait des données comparables aux données de la littérature<sup>15</sup>. Les antibiotiques les plus sensibles étaient le cotimoxazole (92%) et la ticarcilline-acide clavulanique (90%). Ils font par conséquent partie des traitements de choix en monothérapie ou en bithérapie.

## **Conclusion**

La survenue d'une pneumopathie à *Sm* demeure un élément grevant la morbi-mortalité des patients de réanimation. Elle survient dans un contexte d'état polytaré et tardivement dans la phase réanimation. Sa gravité reste importante marquée par la survenue de SDRA, néanmoins le retard à l'initiation d'une antibiothérapie efficace ne semble pas impacter la mortalité, tout comme la bithérapie efficace. Le traitement de choix des pneumopathies à *Sm*, l'association cotrimoxazole/ticarcilline-acide clavulanique bien que l'efficacité ou la supériorité de la bi- versus monothérapie n'ait jamais été démontrée dans des études *in vivo*. Il n'a pas été possible de démontrer qu'une antibiothérapie prolongée améliore le pronostic. Pour répondre à cette problématique, d'autres études doivent être réalisées avec une méthodologie plus précise que les études rétrospectives observationnelles. Les résultats de l'étude nationale Retrosteno incluant 282 patients vont probablement préciser un peu plus nos résultats grâce au gain de puissance. Il s'agira de la plus grosse étude incluant un nombre important de patients de réanimation et permettra de constituer une base de données importante pour les études futures.

## **Références**

1. Brooke JS: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:2–41
2. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, Eyer F, Laugwitz K-L, Schmid RM, Huber W: *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1419–28
3. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284:1318–22
4. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M, Boulo M, Durocher A: Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care* 2006; 10:R143
5. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, Fabian TC: Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:228–35
6. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G: Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20:193–8
7. Venier A-G, Leroyer C, Slekovec C, Talon D, Bertrand X, Parer S, Alfandari S, Guerin J-M, Megarbane B, Lawrence C, Clair B, Lepape A, Perraud M, Cassier P, Trivier D, Boyer A, Dubois V, Asselineau J, Rogues A-M, Thiébaud R, DYNAPYO study group: Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect* 2014; 88:103–8
8. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262–8
9. Burdge DR, Noble MA, Campbell ME, Krell VL, Speert DP: *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: a diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin Infect Dis* 1995; 20:445–8

10. Pneumonies associées aux soins de réanimation - La SFAR 2017 at <<http://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/>>
11. Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, Low DE, McGeer A: In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2220–3
12. Krueger TS, Clark EA, Nix DE: In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:71–8
13. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GKM: Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:39–43
14. Muñoz JL, García MI, Muñoz S, Leal S, Fajardo M, García-Rodríguez JA: Activity of trimethoprim/sulfamethoxazole plus polymyxin B against multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:879–82
15. Tseng C-C, Fang W-F, Huang K-T, Chang P-W, Tu M-L, Shiang Y-P, Douglas IS, Lin M-C: Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:1193–202

***Partie III :***  
***Conclusion générale et***  
***perspectives***

Les pneumopathies liées aux soins à *S.maltophilia* représentent un véritable enjeu thérapeutique. Bien que la prévalence de ces pneumopathies soit faible (4 à 6% des pneumopathies nosocomiales en réanimation), elles sont souvent difficiles à traiter en raison de leurs mécanismes de résistances innées et acquis qui limitent le choix de l'antibiothérapie.

Ces pneumopathies sont le plus souvent acquises sous ventilation mécanique après cinq jours de ventilation invasive. Dans notre étude, elles étaient acquises après un délai de sept jours de ventilation invasive, entraînant une durée d'hospitalisation en réanimation prolongée chez des patients ayant de lourds antécédents (immunodépression, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque) aggravant la sévérité de ces infections. Le taux de mortalité reste élevé ; il était de 44% dans notre étude et culmine parfois jusqu'à 60% comme dans l'étude de Nseir *et al.* (10). Les facteurs de risques de mortalité retrouvés dans notre étude sont similaires à ceux observés lors des précédentes études, c'est-à-dire, un score SOFA élevé au diagnostic de la pneumopathie (10,70) et une association à un choc septique.

Les pneumopathies à *S. maltophilia* sont souvent poly microbiennes. L'agent bactérien qui y est le plus fréquemment associé est le *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, on constate dans notre étude que le *Pseudomonas aeruginosa* était retrouvé dans un quart des prélèvements.

En outre, ces pneumopathies sont très souvent difficiles à traiter en raison d'une résistance accrue aux antibiotiques lorsque ces deux germes sont associés. En effet, dans une étude in vitro, il a été observé un effet synergique de la formation du biofilm

dans une culture mixte, avec une croissance presque 100 fois plus rapide comparée à la croissance observée dans les cultures des deux espèces séparées (71).

Dans une autre étude, un certain nombre de gènes de virulence de *P. aeruginosa* ont été testés dans les biofilms avec et sans la présence de *S. maltophilia*. Cette comparaison a permis de mettre en évidence une surexpression des gènes de virulence dans les cultures mixtes par rapport à la culture mono-bactérienne (72).

Ainsi, *S. maltophilia* a une incidence sur le profil de virulence de *P. aeruginosa* dans la culture mixte, rendant *P. aeruginosa* hyper virulent avec une pathogénicité plus élevée.

Cela explique la difficulté du traitement thérapeutique de ces pneumopathies. Cependant, il n'existe pas de preuve scientifique de haut grade qu'une bi-antibiothérapie active sur les deux germes doit être systématiquement utilisée.

On constate par ailleurs que l'antibiothérapie probabiliste est le plus souvent inefficace sur *S. maltophilia* (seules 17% des antibiothérapies probabilistes étaient efficaces dans notre étude). Cet échec s'explique par la multi résistance du *S. maltophilia* aux antibiotiques généralement utilisés dans l'antibiothérapie probabiliste des pneumopathies nosocomiales.

Bien que cela semble difficile à mettre en œuvre en pratique, une des stratégies qui pourrait être envisagée, serait d'identifier les patients strictement à risque de pneumopathies à *S. maltophilia* (hospitalisation prolongée + facteurs de risque) et de cibler un traitement antibiotique actif avant même l'obtention des résultats microbiologiques.

Alors que plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité de la bithérapie dans le traitement des pneumopathies à *S. maltophilia*, (20,44) il n'existe à ce jour aucune

recommandation à ce sujet. En effet, les informations dont nous disposons actuellement ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité d'une bithérapie car l'ensemble des études précédemment citées qui ont démontré une efficacité synergique de la bithérapie ont été effectués *in vitro* et non *in vivo*. Il n'existe par ailleurs aucune étude comparative randomisée dans la littérature portant sur ce sujet, en raison de la complexité méthodologique liée à la réalisation de ce type d'étude. Néanmoins, un essai randomisé contrôlé serait le bienvenu.

En ce qui concerne la durée de l'antibiothérapie efficace, il est à nouveau difficile de déterminer la durée optimale du traitement. La SFAR a recommandé une durée diminuée de traitement de sept jours pour les pneumopathies nosocomiales rencontrées dans les services de réanimation, y compris pour les pneumopathies à bacilles gram négatif non fermentant hors situations particulières (53). Toutefois, on observe que cette recommandation a été prise sur la base de données analysant uniquement les pneumopathies à *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. La tendance actuellement est également à la réduction des durées des antibiothérapies, et un essai clinique randomisé sur les modalités de l'antibiothérapie dans le traitement des pneumopathies à *P. aeruginosa* est actuellement en cours. (Etude iDIAPASON, NCT02634411).

En résumé, lorsqu'on confronte les données de notre étude avec celles de la littérature, il n'est pas possible de conclure sur la durée optimale du traitement ainsi que sur l'efficacité de la bithérapie dans les pneumopathies à *S.maltophilia*.

Il est intéressant de noter que de nouvelles approches thérapeutiques ont vu le jour. Cependant, aucune d'entre elles n'est proche de l'application clinique. Une étude

s'est intéressée aux immunoglobulines mais ses résultats ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des immunoglobulines dans le traitement des pneumopathies nosocomiales quel que soit le germe (73). En effet, cette étude comptait un faible effectif (17 patients dans chaque groupe), et présentait des caractéristiques démographiques non homogènes entre les deux groupes. De plus cette étude ne s'est intéressée qu'à la souche *Pseudomonas aeruginosa* O11, à l'exclusion de toute autre.

Concernant les inhibiteurs de la L1  $\beta$ -lactamase, une étude s'est fixée pour objectif d'identifier les peptides inhibiteurs de la métallo- $\beta$ -lactamase L1 avec des résultats plutôt prometteurs, mais elle demeure à un stade expérimental (74).

Une autre approche est l'évaluation du statut immunitaire du patient présentant des infections tardives ou récidivantes soulignant « l'immunoparalysie » dont certains patients sont victimes. Leur statut immunitaire pérennise l'infection. La stimulation de l'HLA-DR monocytaire par de l'interféron  $\gamma$  restaurait partiellement l'immunité de ces patients et permettrait une meilleure clearance des germes.(75)

Plusieurs études ont également étudié l'adjonction de statines dans le traitement des pneumopathies infectieuses, dont une importante méta-analyse de 2014 (76). Elles n'ont permis de démontrer aucun bénéfice des statines en termes de mortalité, de durée du séjour en réanimation ou de durée de ventilation mécanique. D'ailleurs, la SFAR ne recommande pas l'utilisation de statines dans le traitement de ces pneumopathies avec un accord fort (53).

Bien que toutes ces nouvelles approches n'ont pas encore clairement dégagé de bénéfice dans la lutte contre ces infections, la prévention de ces infections demeure primordiale.

La prévention de la transmission des infections à *S.maltophilia* repose sur les mêmes mesures de prévention des infections que ceux formulés pour les autres agents pathogènes multi résistants et nosocomiaux. La sensibilisation et la formation du personnel soignant est primordiale dans la prévention de la transmission et de la propagation de ce pathogène opportuniste.

A cette fin, la pratique hygiénique du lavage des mains par le personnel de santé et la désinfection régulière des surfaces et des instruments médicaux doivent être continuellement renforcés afin de réduire la possibilité de transfert de la bactérie de l'environnement vers les patients.

Dans le cadre d'une prévention multimodale des pneumonies associées aux soins, la SFAR a émis un accord fort sur les différents points de prévention suivants :

- il faut favoriser le recours à la ventilation non invasive pour éviter l'intubation ;
- limiter les doses et les durées d'administration des sédatifs et analgésiques liés à la ventilation ;
- initier précocement une nutrition parentérale ; et
- réaliser une aspiration sous glottiques régulièrement à l'aide d'une sonde adaptée, en privilégiant la voie orotrachéale pour l'intubation.

Le degré élevé de résistance de *S. maltophilia* à de nombreux antibiotiques explique l'importance d'une surveillance locale continue et accrue de la résistance aux antibiotiques. De meilleures stratégies pour retarder ou éviter l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance doivent impérativement être développées.

## ***Bibliographie des parties I et III***

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):388-416.
2. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2010;51(10):1115-22.
3. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* janv 2015;41(1):34-48.
4. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. *P T.* déc 2017;42(12):767-72.
5. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2014;43(4):328-34.
6. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* janv 1998;11(1):57-80.
7. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect.* mai 2004;57(1):1-7.
8. Communicable disease surveillance center. Antimicrobial resistance in 2000: England and Wales [internet]. London: Public health laboratory service; 2000 <http://www.hpa.org.uk>.
9. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis.* 15 mai 2001;32 Suppl 2:S104-113.
10. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M, et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care.* 2006;10(5):R143.

11. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(6):R142.
12. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2012;31(7):1419-28.
13. Chung DR, Song J-H, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang S-G, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1409-17.
14. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis*. 1 août 2002;35(3):228-35.
15. SITE DE BACTERIOLOGIE MEDICALE [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionnel/observations/obs19/reponse/>
16. Delarras C. *Pratique en microbiologie médicale de laboratoire. Recherche de bactéries et de levures-moisissures*. Paris: Lavoisier; 2014.
17. Burdge DR, Noble MA, Campbell ME, Krell VL, Speert DP. *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: a diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin Infect Dis*. févr 1995;20(2):445-8.
18. de Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, Azzuz ACGS, Martinez MB, Girón JA. Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Emerging Infect Dis*. sept 2002;8(9):918-23.
19. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 13 mai 2010;362(19):1804-13.
20. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. mai 2009;9(5):312-23.
21. Lee M, Hesek D, Suvorov M, Lee W, Vakulenko S, Mobashery S. A mechanism-based inhibitor targeting the DD-transpeptidase activity of bacterial penicillin-binding proteins. *J Am Chem Soc*. 31 déc 2003;125(52):16322-6.
22. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. janv 2010;23(1):160-201.
23. Wright GD. Resisting resistance: new chemical strategies for battling superbugs. *Chem Biol*. juin 2000;7(6):R127-132.

24. Crowder MW, Walsh TR, Banovic L, Pettit M, Spencer J. Overexpression, purification, and characterization of the cloned metallo-beta-lactamase L1 from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1998;42(4):921-6.
25. Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, Bennett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2001;45(2):413-9.
26. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1997;41(7):1460-4.
27. Krulwich TA, Lewinson O, Padan E, Bibi E. Do physiological roles foster persistence of drug/multidrug-efflux transporters? A case study. *Nat Rev Microbiol.* juill 2005;3(7):566-72.
28. Pagès, J.M., Monlezun, L., Broutin, I., and Davin-Regli, A. (2011). Les mécanismes d'efflux et la résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2011, 6372.
29. Li X-Z, Zhang L, Poole K. SmeC, an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2002;46(2):333-43.
30. Alonso A, Martínez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2000;44(11):3079-86.
31. Chen C-H, Huang C-C, Chung T-C, Hu R-M, Huang Y-W, Yang T-C. Contribution of resistance-nodulation-division efflux pump operon smeU1-V-W-U2-X to multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2011;55(12):5826-33.
32. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, Okazaki A, Sebahia M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol.* 17 avr 2008;9(4):R74.
33. Schlessinger D. Failure of aminoglycoside antibiotics to kill anaerobic, low-pH, and resistant cultures. *Clin Microbiol Rev.* janv 1988;1(1):54-9.
34. Thompson PR, Schwartzenhauer J, Hughes DW, Berghuis AM, Wright GD. The COOH terminus of aminoglycoside phosphotransferase (3')-IIIa is critical for antibiotic recognition and resistance. *J Biol Chem.* 22 oct 1999;274(43):30697-706.

35. Mingeot-Leclercq M. P., Glupczynski Y., Tuikens P.M. (1999). Aminoglycosides: Activity and Resistance Antimicrob. Agents. Chemother; 43 : 727-737.
36. Arya D.P. (2007). Aminoglycoside antibiotics: From Chemical Biology to Drug Discovery John Wiley & Sons, New-Jersey.
37. Bonaventura GD, Spedicato I, D'Antonio D, Robuffo I, Piccolomini R. Biofilm Formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: Modulation by Quinolones, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, and Ceftazidime. Antimicrob Agents Chemother. 1 janv 2004;48(1):151-60.
38. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
39. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. févr 2004;2(2):95-108.
40. Lambert T, Ploy MC, Denis F, Courvalin P. Characterization of the chromosomal *aac(6')*-Iz gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother. oct 1999;43(10):2366-71.
41. McKay GA, Woods DE, MacDonald KL, Poole K. Role of Phosphoglucomutase of *Stenotrophomonas maltophilia* in Lipopolysaccharide Biosynthesis, Virulence, and Antibiotic Resistance. Infect Immun. juin 2003;71(6):3068-75.
42. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. J Antimicrob Chemother. avr 1996;37(4):665-76.
43. Rahmati-Bahram A. Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 janv 1997;39(1):19-24.
44. Nicodemo AC, Paez JIG. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. avr 2007;26(4):229-37.
45. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GKM. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagn Microbiol Infect Dis. janv 2005;51(1):39-43.
46. Schmitz FJ, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC. Typing of 154 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis and determination of the in vitro susceptibilities of these strains to 28 antibiotics. J Antimicrob Chemother. juin 2000;45(6):921-3.

47. del Toro MD, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Pascual A, Pérez-Canoa R, Perea EJ, et al. [Epidemiology, clinical features and prognosis of infections due to *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. janv 2006;24(1):4-9.
48. Lecso-Bornet M, Bergogne-Bérézin E. Susceptibility of 100 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to three beta-lactams and five beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother*. nov 1997;40(5):717-20.
49. Howe RA, Wilson MP, Walsh TR, Millar MR. Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. juill 1997;40(1):13-7.
50. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4,003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2003;47(2):816-9.
51. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2001;45(5):1581-4.
52. Weiss K, Restieri C, De Carolis E, Laverdière M, Guay H. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. mars 2000;45(3):363-5.
53. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. [Colistin in the intensive care unit]. *Reanimation*. 2008;17:251-8.
54. RFE commune SFAR-SRLF. PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [http://sfar.org/wp-content/uploads/2017/09/2-2\\_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2017/09/2-2_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf)
55. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. janv 2012;25(1):2-41.
56. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2012;31(7):1419-28.
57. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
58. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M, et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care*. 2006;10(5):R143.

59. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis*. 1 août 2002;35(3):228-35.
60. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):193-8.
61. Venier A-G, Leroyer C, Slekovec C, Talon D, Bertrand X, Parer S, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect*. oct 2014;88(2):103-8.
62. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. juill 2002;122(1):262-8.
63. Burdge DR, Noble MA, Campbell ME, Krell VL, Speert DP. *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: a diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin Infect Dis*. févr 1995;20(2):445-8.
64. Pneumonies associées aux soins de réanimation - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2017 [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/>
65. Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, Low DE, McGeer A. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 1995;39(10):2220-3.
66. Krueger TS, Clark EA, Nix DE. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. oct 2001;41(1-2):71-8.
67. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GKM. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 2005;51(1):39-43.
68. Muñoz JL, García MI, Muñoz S, Leal S, Fajardo M, García-Rodríguez JA. Activity of trimethoprim/sulfamethoxazole plus polymyxin B against multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 1996;15(11):879-82.
69. Tseng C-C, Fang W-F, Huang K-T, Chang P-W, Tu M-L, Shiang Y-P, et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. déc 2009;30(12):1193-202.

70. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, Bernstein JM. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart Lung*. avr 1999;28(2):134-41.
71. Gilbert P, Allison DG, McBain AJ. Biofilms in vitro and in vivo: do singular mechanisms imply cross-resistance? *J Appl Microbiol*. 2002;92 Suppl:98S-110S.
72. Pompilio A, Crocetta V, De Nicola S, Verginelli F, Fiscarelli E, Di Bonaventura G. Cooperative pathogenicity in cystic fibrosis: *Stenotrophomonas maltophilia* modulates *Pseudomonas aeruginosa* virulence in mixed biofilm. *Front Microbiol*. 2015;6:951.
73. Que Y-A, Lazar H, Wolff M, François B, Laterre P-F, Mercier E, et al. Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2014;33(10):1861-7.
74. Sanschagrín F, Levesque RC. A specific peptide inhibitor of the class B metallo-beta-lactamase L-1 from *Stenotrophomonas maltophilia* identified using phage display. *J Antimicrob Chemother*. févr 2005;55(2):252-5.
75. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. déc 2013;13(12):862-74.
76. Wan Y-D, Sun T-W, Kan Q-C, Guan F-X, Zhang S-G. Effect of statin therapy on mortality from infection and sepsis: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Crit Care*. 11 avr 2014;18(2):R71.

---

## RESUME

**Introduction :** Les pneumopathies nosocomiales causées par la bactérie *Stenotrophomonas maltophilia* (Sm) sont rares et sont observées principalement dans les services de réanimation. Peu d'études se sont intéressées à ce type de pneumopathie et les différentes modalités de prise en charge restent très débattues. Les objectifs de cette étude consistaient à évaluer les caractéristiques et les incidences des pneumopathies à Sm contractées à l'hôpital, et plus particulièrement l'efficacité de l'antibiothérapie et de la bithérapie dans la survie des patients.

**Méthode :** Cette étude rétrospective d'observation multicentrique régionale comprenait des patients admis dans les services de réanimation de la région Lorraine qui répondaient aux critères cliniques et microbiologiques de pneumonie Sm (étude Restrosteno). Nous avons recueilli des données démographiques, microbiologiques et de pronostic, et nous avons étudié les différents facteurs de risque de mortalité liés à ces pneumonies. Le critère principal était la mortalité à l'hôpital. Des analyses descriptives et des analyses univariées et multivariées ont été effectuées.

**Résultats :** Parmi les 70 patients inclus, le score médian IGS et le score SOFA étaient respectivement de 53 [intervalle interquartile (IQR) 40-66] et 8[6-11], avec une durée médiane de séjour en soins intensifs de 29 jours [16-52] et une mortalité de 44%. Soixante-quatorze pour cent des pneumopathies étaient des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et 54% de ces pneumopathies étaient polymicrobiennes. Seulement 17% des antibiothérapies probabilistes étaient efficaces sur Sm. Dans l'analyse univariée, les facteurs de risque associés à la mortalité étaient l'âge ( $p<0,001$ ), le score SOFA au diagnostic de la pneumopathie ( $p=0,013$ ), le choc septique ( $p<0,01$ ), et la durée de l'antibiothérapie efficace ( $p<0,01$ ). Dans l'analyse multivariée, seul l'âge était associé à la mortalité intra-hospitalière (Odds-ratio=1,10 (1,04 ; 1,16) ;  $p<0,001$ ).

**Conclusion :** Les données sont en adéquation avec la littérature scientifique publiée, à savoir, les pneumopathies à Sm sont le plus souvent des PAVM avec un taux de mortalité élevé. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre les différentes modalités de l'antibiothérapie efficace (durée antibiothérapie et bithérapie) et la mortalité intra-hospitalière. D'autres recherches seraient nécessaires pour déterminer l'association et la durée du traitement antimicrobien.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Pneumonia with *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care unit : epidemiology, microbiology and prognosis. RESTROSTENO study.

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2017**

---

**MOTS CLES :** pneumopathie ; réanimation ; *Stenotrophomonas maltophilia* ; antibiothérapie.

---

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy<sup>[1]</sup>

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

---