

CHRU de BESANCON

Pr Patrick Plésiat (PU-PH)
Dr Katy Jeannot (MCU-PH)
Dr Anaïs Potron (MCU-PH)
Dr Damien Fournier (PH)
Dr Jean-Baptiste Vuilleminot (AHU)

Pr Jérôme Salomon
Direction Générale de la Santé

Madame Geneviève Chêne
Direction Générale de Santé publique France

Besançon, le 26 novembre 2019

Objet de la saisine du 14/11/2019 : DM de la gamme ANIOS

Question 1: “Suite à la détection des germes *Pseudomonas oryzihabitans*/*Delftia acidovorans*, *Sphingomonas paucimobilis* (vient d’être identifiée dans un lot d’Aniosyme) dans des produits de la gamme ANIOS, nous voudrions que vous puissiez vous prononcer sur le caractère pathogène de ces germes chez l’homme au regard de l’utilisation de ces produits”

Réponse 1: Les cas d’infection impliquant *P. oryzihabitans* (P.o), *Delftia acidovorans* (D.p) ou *Sphingomonas paucimobilis* (S.p) sont très rares dans la littérature (cf. recherche PubMed). Il s’agit le plus souvent d’infections associées aux soins survenant chez des patients immunodéprimés, parfois d’infections communautaires sporadiques mais essentiellement dans des pays à faible revenus économiques. Nous avons retenu 4 articles sur P.o, 10 sur D.a et 7 sur S.p, ce qui est très peu au regard du nombre des publications mondiales en infectiologie. Le risque est donc très faible, mais pourrait être majoré chez des patients fortement immunodéprimés avec pause de cathéter si les bactéries se retrouvaient sur la peau. Quelques cas de méningite et bactériémie sont rapportés, mais ce qui ne préjuge pas de la virulence de ces espèces. Les patients atteints de mucoviscidose ne sont pas à risque de colonisation/infection.

Références *Pseudomonas oryzihabitans*

1: Bhatwadekar SM. Community-Acquired urinary tract infection by pseudomonas oryzihabitans. J Glob Infect Dis. 2013 Apr;5(2):82-4. doi: 10.4103/0974-777X.112274. PubMed PMID: 23853437; PubMed Central PMCID: PMC3703216.

2: Qian K, Wang S. Infections caused by Flavimonas oryzihabitans. Chin Med J (Engl). 2001 Apr;114(4):394-8. PubMed PMID: 11780462.

3: Kiriş S, Over U, Babacan F, Lawrence R, Korten V. Disseminated Flavimonas oryzihabitans infection in a diabetic patient who presented with suspected multiple splenic abscesses. Clin Infect Dis. 1997 Aug;25(2):324-5. PubMed PMID: 9332534.

4: Munro R, Buckland G, Neville S. Flavimonas oryzihabitans infection of a surgical wound. Pathology. 1990 Oct;22(4):230-1. PubMed PMID: 2091006.

Références *Delftia acidovorans*

1: Patel D, Iqbal AM, Mubarak A, Vassa N, Godil R, Saad M, Muddassir S. Delftia acidovorans: A rare cause of septic pulmonary embolism from catheter-related infection: Case report and literature review. Respir Med Case Rep. 2019 Apr 12;27:100835. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100835. eCollection 2019. PubMed PMID: 31011526; PubMed Central PMCID: PMC6462758.

2: Bilgin H, Sarmis A, Tigen E, Soyletir G, Mulazimoglu L. Delftia acidovorans: A rare pathogen in immunocompetent and immunocompromised patients. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015 Sep-Oct;26(5):277-9. PubMed PMID: 26600818; PubMed Central PMCID: PMC4644013.

3: Camargo CH, Ferreira AM, Javaroni E, Reis BA, Bueno MF, Francisco GR, Gallo JF, Garcia Dde O. Microbiological characterization of Delftia acidovorans clinical isolates from patients in an intensive care unit in Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Dec;80(4):330-3. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.001. Epub 2014 Sep 6. PubMed PMID: 25261287.

4: Khan S, Sistla S, Dhodapkar R, Parija SC. Fatal Delftia acidovorans infection in an immunocompetent patient with empyema. Asian Pac J Trop Biomed. 2012 Nov;2(11):923-4. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60254-8. PubMed PMID: 23569872; PubMed Central PMCID: PMC3609244.

5: Lang KJ, Chinzowu T, Cann KJ. Delftia acidovorans as an Unusual Causative Organism in Line-Related Sepsis. Indian J Microbiol. 2012 Mar;52(1):102-3. doi: 10.1007/s12088-011-0221-3. Epub 2011 Aug 10. PubMed PMID: 23450157; PubMed Central PMCID: PMC3298582.

6: Hagiya H, Murase T, Sugiyama J, Kuroe Y, Nojima H, Naito H, Hagioka S, Morimoto N. Delftia acidovorans bacteremia caused by bacterial translocation after organophosphorus poisoning in an immunocompetent adult patient. J Infect Chemother. 2013 Apr;19(2):338-41. doi: 10.1007/s10156-012-0472-x. Epub 2012 Sep 20. PubMed PMID: 22992836.

7: Mahmood S, Taylor KE, Overman TL, McCormick MI. Acute infective endocarditis caused by Delftia acidovorans, a rare pathogen complicating intravenous drug use. J Clin Microbiol. 2012 Nov;50(11):3799-800. doi: 10.1128/JCM.00553-12. Epub 2012 Aug 29. PubMed PMID: 22933597; PubMed Central PMCID: PMC3486206.

8: Ray M, Lim DK. A rare polymicrobial keratitis involving Chryseobacterium meningosepticum and Delftia acidovorans in a cosmetic contact lens wearer. Eye Contact Lens. 2013 Mar;39(2):192-3. doi: 10.1097/ICL.0b013e3182448881. PubMed PMID: 22223162.

9: Chotikanatis K, Bäcker M, Rosas-Garcia G, Hammerschlag MR. Recurrent intravascular-catheter-related bacteremia caused by Delftia acidovorans in a hemodialysis patient. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3418-21. doi: 10.1128/JCM.00625-11. Epub 2011 Jul 20. PubMed PMID: 21775546; PubMed Central PMCID: PMC3165601.

10: Kawamura I, Yagi T, Hatakeyama K, Ohkura T, Ohkusu K, Takahashi Y, Kojima S, Hasegawa Y. Recurrent vascular catheter-related bacteremia caused by Delftia acidovorans with different antimicrobial susceptibility profiles. J Infect Chemother. 2011 Feb;17(1):111-3. doi: 10.1007/s10156-010-0089-x. Epub 2010 Jul 14. PubMed PMID: 20628778.

Références *Sphingomonas paucimobilis*

1: Santarelli A, Mascitti M, Galeazzi R, Marziali A, Busco F, Procaccini M. Oral ulcer by *Sphingomonas paucimobilis*: first report. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 Oct;45(10):1280-2. doi: 10.1016/j.ijom.2016.07.006. Epub 2016 Aug 8. PubMed PMID: 27515851.

2: Benevides GN, Hein N, Lo DS, Ferronato AE, Ragazzi SLB, Yoshioka CRM, Hirose M, Cardoso DM, Regina Dos Santos S, Gilio AE. Otomastoiditis caused by *Sphingomonas paucimobilis*: case report and literature review. Autops Case Rep. 2014 Sep 30;4(3):13-20. doi: 10.4322/acr.2014.024. eCollection 2014 Jul-Sep. PubMed PMID: 28573114; PubMed Central PMCID: PMC5444394.

3: Tai ML, Velayuthan RD. *Sphingomonas paucimobilis*: an unusual cause of meningitis-case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014;54(4):337-40. Epub 2013 Nov 8. PubMed PMID: 24201101; PubMed Central PMCID: PMC4533481.

4: Bayram N, Devrim I, Apa H, Gülfidan G, Türkyılmaz HN, Günay I. *Sphingomonas paucimobilis* infections in children: 24 case reports. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 Jun 5;5(1):e2013040. doi: 10.4084/MJHID.2013.040. Print 2013. PubMed PMID: 23795278; PubMed Central PMCID: PMC3684358.

5: Toh HS, Tay HT, Kuar WK, Weng TC, Tang HJ, Tan CK. Risk factors associated with *Sphingomonas paucimobilis* infection. J Microbiol Immunol Infect. 2011 Aug;44(4):289-95. doi: 10.1016/j.jmii.2010.08.007. Epub 2011 Jan 20. PubMed PMID: 21524965.

6: Kuo IC, Lu PL, Lin WR, Lin CY, Chang YW, Chen TC, Chen YH. *Sphingomonas paucimobilis* bacteraemia and septic arthritis in a diabetic patient presenting with septic pulmonary emboli. J Med Microbiol. 2009 Sep;58(Pt 9):1259-63. doi:

10.1099/jmm.0.009985-0. Epub 2009 Jun 15. PubMed PMID: 19528166.

7: Kilic A, Senses Z, Kurekci AE, Aydogan H, Sener K, Kismet E, Basustaoglu AC. Nosocomial outbreak of *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia in a hemato/oncology unit. *Jpn J Infect Dis.* 2007 Nov;60(6):394-6. PubMed PMID: 18032843.

Question 2: "bilan souches reçues au CNR"

Réponse 2: Souches B562 et B569 reçues d'ANIOS le 14/11/19 : ***Burkholderia lata*** identifiée par séquençage du gène *recA* selon la méthode recommandée par l'Observatoire Cepacia (allèle 337). Cette espèce appartient au complexe *B. cepacia* mais est exceptionnellement la cause d'infections humaines (cf. recherche PubMed). Les méthodes utilisées précédemment par ANIOS (Vitek) et Smaltis (Maldi-Tof) ne permettent pas de faire la différence entre les espèces du complexe *B. cepacia*. Quelques patients atteints de mucoviscidose en France sont ou ont été colonisés par *B. lata*, avec un impact inconnu sur l'évolution de leur fonction pulmonaire (source Observatoire Cepacia). Les deux souches B562 et B569 sont identiques par électrophorèse en champs pulsé (source ANIOS). Elles sont sensibles à la lévofloxacine, la témocilline (33 mm), la ceftazidime, la minocycline, au cotrimoxazole, mais résistantes à l'association ticarcilline/ac.clavulanique. La résistance naturelle aux aminosides et à la colistine est confirmée. *Burkholderia lata* est naturellement résistante aux antiseptiques y compris la chlorhexidine. Une analyse génomique est en cours mais les génomes de référence manquent dans les bases de données pour identifier des éventuels facteurs de virulence.

Réponse 3: Souches 19.7210 et 19.7211 reçues du CHU de Caen (ref. SIL 9091969484 et 9102012798, isolées les 27/09 et 28/10, respectivement), provenant d'un patient atteint de mucoviscidose : ***Burkholderia contaminans*** identifiée par séquençage du gène *recA* (allèle 89). Cette espèce appartient aussi au complexe *B. cepacia* mais est différente de *B. lata* (polymorphisme différent du gène *recA*). Les deux souches présentent le même profil de sensibilité aux antibiotiques : sensibles à la ceftazidime, au méropénème et à la témocilline (27 mm), intermédiaires à la lévofloxacine, résistantes à l'association ticarcilline/ac.clavulanique, à la minocycline et au cotrimoxazole.

Réponse 4: Les souches de ***P. oryzihabitans*** (P.o), ***Delftia acidovorans*** (D.p) et ***Sphingomonas paucimobilis*** (S.p) isolées par ANIOS n'ont pas été reçues au CNR.

Références *Burkholderia lata*

1: Leong LEX, Lagana D, Carter GP, Wang Q, Smith K, Stinear TP, Shaw D, Sintchenko V, Wesselingh SL, Bastian I, Rogers GB. *Burkholderia lata* Infections from Intrinsically Contaminated Chlorhexidine Mouthwash, Australia, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2018 Nov;24(11):2109-2111. doi: 10.3201/eid2411.171929. PubMed PMID: 30334703; PubMed Central PMCID: PMC6199994.

2: Knapp L, Rushton L, Stapleton H, Sass A, Stewart S, Amezcua A, McClure P, Mahenthalingam E, Maillard JY. The effect of cationic microbicide exposure against *Burkholderia cepacia* complex (Bcc); the use of *Burkholderia lata* strain 383 as a model bacterium. *J Appl Microbiol.* 2013 Nov;115(5):1117-26. doi: 10.1111/jam.12320. Epub 2013 Sep 3. PubMed PMID: 23910391.

3: Rushton L, Sass A, Baldwin A, Dowson CG, Donoghue D, Mahenthalingam E. Key role for efflux in the preservative susceptibility and adaptive resistance of *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):2972-80. doi: 10.1128/AAC.00140-13. Epub 2013 Apr 15. PubMed PMID: 23587949; PubMed Central PMCID: PMC3697374.

Mon équipe et moi-même restons à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.
En vous priant de croire à l'assurance de nos sentiments dévoués,

Pr P. Plésiat
Coordonnateur du CNR