

Mémoire de Maîtrise en médecine n°185

Quels sont les facteurs de risque d'une
bactériémie à *Stenotrophomonas*
maltophilia chez les patients non
atteints de mucoviscidose ?

Etudiant

Méryl Rich

Tuteur

Prof. Giorgio Zanetti

Service de médecine préventive hospitalière, CHUV

Expert

Prof. Gilbert Greub

Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne

Lausanne, le 17.09.2011

Abstract

Problématique : *Stenotrophomonas maltophilia* est une bactérie Gram négatif présente dans l'environnement mais également responsable de nombreuses infections nosocomiales. Le but de cette étude a été de trouver quels étaient les facteurs de risques des patients non atteints de mucoviscidose ayant eu une bactériémie à *S. maltophilia*.

Méthode : Il s'agit d'une étude cas-témoin. La population étudiée était les patients du CHUV de plus de 18 ans avec une ou plus paire(s) d'hémoculture positive pour *S. maltophilia* entre 2000-2010, en excluant tout patient atteint de mucoviscidose. Les variables binaires ont été analysées par le test de McNemar. Les variables continues ont été comparées avec le Wilcoxon Rank-Sum test. L'analyse multivariée des facteurs de risque indépendants a été effectuée par une régression logistique conditionnelle.

Résultats : 46 épisodes d'hémocultures positives ont été identifiés. L'insuffisance rénale, une maladie oncologique et l'agranulocytose ont été identifiés comme des facteurs de risques significatifs. L'analyse multivariée a montré les facteurs suivants sont associés indépendamment à une bactériémie : 1) l'agranulocytose (odds ratio, 7.0 ; 95% intervalle de confiance, 1.5 - 32.2 ; p= 0.012) 2) le cancer (odds ratio, 4.9 ; 95% intervalle de confiance, 1.7 - 14.2 ; p= 0.003) 3) l'insuffisance rénale (odds ratio, 5.2 ; 95% intervalle de confiance, 1.5 – 17.4 ; p= 0.008)

Conclusions : L'insuffisance rénale, la maladie oncologique et l'agranulocytose sont des facteurs de risque indépendants pour une bactériémie à *S. maltophilia*. Les patients présentant ces critères de vulnérabilité doivent donc être particulièrement surveillés.

Mots-clés : *Stenotrophomonas maltophilia* – bactériémie – facteurs de risque

Introduction

Stenotrophomonas maltophilia est une bactérie aérobie, Gram négatif. Elle est présente dans l'environnement (sols, plantes, eau...). L'homme peut rarement être porteur.¹⁰

Cette bactérie pathogène est surtout responsable d'infections nosocomiales.¹⁻⁹ Sa résistance à de nombreux antibiotiques, et notamment sa résistance intrinsèque aux carbapénems, est problématique¹¹. Elle se retrouve essentiellement au niveau pulmonaire chez des patients atteints de mucoviscidose, et particulièrement au stade tardif de l'évolution de la maladie. Ce pathogène est considéré comme un important pourvoyeur d'infections nosocomiales chez les patients cancéreux et aussi chez les patients dans un état critique¹⁻⁹. Une étude faite en Espagne l'a classée en 3^{ème} position comme responsable de bactériémie à Gram négatif avec 19.9% des cas, derrière *Acinetobacter* sp. (41.5% des bactériémies) et *Pseudomonas* sp (25.3%).¹¹

Plusieurs études menées aux USA et au Japon ont recherché les facteurs de risque pour faire une bactériémie à *S. maltophilia*.^{2,3,7} Les facteurs de risque cités le plus souvent sont la présence d'un cathéter central, d'une neutropénie, et d'une infection concomitante à entérocoque.¹⁻⁴ La durée de l'hospitalisation, une antibiothérapie préalable, les immunosuppresseurs, la ventilation mécanique invasive et tout matériel prothétique ont aussi été rapportés.¹⁻⁴ Mais ces études portaient sur de petits collectifs, et leurs résultats étaient partiellement discordants. De plus, la source des infections nosocomiales restait inconnue.

Cette étude a essayé de découvrir quels étaient les facteurs de risques associés à une bactériémie à *S. maltophilia* dans une grande population de patients non atteints de mucoviscidose, et de décrire les conséquences cliniques de ces bactériémies.

Méthode

Il s'agit d'une étude de type cas-témoins rétrospective et matchée. Elle a été conduite dans un hôpital universitaire général Suisse de 900 lits. Un cas était défini comme un patient de plus de 18 ans, avec une ou plusieurs paire(s) d'hémoculture positive pour *S. maltophilia* entre 2000 et 2010. Les patients atteints de mucoviscidose ont été exclus, car *S. maltophilia* est chez eux bien décrit, et rarement responsable de bactériémies. Un même patient ayant souffert de plusieurs épisodes de bactériémie n'a été inclus qu'une fois. Les témoins ont été définis comme des patients de même sexe, dans la même décennie d'âge et hospitalisés la même année que les cas, non atteints de mucoviscidose et n'ayant pas eu de bactériémie à *S. maltophilia*. Une recherche exploratoire préalable ayant montré que les cas ne survenaient que dans les services des urgences, de médecine interne, de soins intensifs, d'oncologie, de chirurgie thoracique, viscérale ou orthopédique, la recherche de témoins a été limitée à ces services. Deux témoins ont été tirés au sort parmi tous les témoins possibles pour chaque cas. Pour la saisie des variables dépendantes du temps chez les témoins, un jour de référence a été défini à même distance de l'hospitalisation que la bactériémie chez les cas correspondants. Si la durée du séjour d'un témoin différait de celle du cas correspondant de plus d'un mois, le jour de référence pour ce témoin était fixé à la moitié de son séjour hospitalier.

Les variables extraites des dossiers d'hospitalisation étaient le tabagisme actif, une maladie oncologique justifiant une prise en charge spécifique au moment de la bactériémie, l'alcoolisme, le diabète, la séropositivité VIH et le SIDA selon les critères des CDC américains, une colonisation précédente par *S. maltophilia*, la toxicomanie, la présence de tout matériel prothétique, la durée

écoulée entre le jour de l'admission et la bactériémie. Certaines variables étaient repérées dans un délai de 15 jours avant la bactériémie : la ventilation mécanique pendant plus qu'un jour, les traitements immunosuppresseurs (pour les stéroïdes, une posologie correspondant à une dose d'au moins 20mg de prednisonne par jour durant 5 jours), la prise d'antibiotique, une opération, un polytraumatisme, la présence d'un cathéter, la pose d'une sonde urinaire portée plus d'un jour, un séjour aux soins intensifs pendant plus d'un jour. D'autres variables étaient repérées le jour de la bactériémie (respectivement le jour de référence chez les témoins) : le score de MacCabe, le nombre de leucocytes et le taux sérique de créatinine. Quelques variables descriptives ont également été étudiées : le décès durant l'hospitalisation, la présence de critères SIRS ou sepsis ou choc septique lors de la bactériémie, la présence d'indices d'un foyer infectieux primaire (selon les critères NNIS) avant la bactériémie.

Les proportions des variables binaires ont été comparées par le test de McNemar. Les variables continues ont été comparées avec le Wilcoxon Rank-Sum test. L'analyse multivariée des facteurs de risque indépendants a été effectuée par une régression logistique conditionnelle.

Cette étude a été approuvée par la Commission d'éthique de la recherche de l'hôpital.

Résultats

Nous avons identifié 46 épisodes d'hémocultures positives à *S. maltophilia* entre 2000-2010 (figure). Cela représente une incidence de 0.14 épisodes par 1000 admissions. La figure montre l'incidence annuelle des bactériémies. Trois cas concernaient des enfants et ont donc été exclus. Quatre patients ont eu deux épisodes consécutifs de bactériémie et n'ont donc été inclus qu'une fois dans l'étude. La population étudiée était donc composée de 39 cas et de leurs 78 témoins. La table 1 montre les caractéristiques des cas et des témoins.

L'existence d'un « systemic inflammatory response syndrome » tous niveaux confondus a été trouvée chez quarante-neuf patients: 35 des 39 (89.7%) des cas et 14 des 78 témoins (18.0%), OR 52.6, intervalle de confiance à 95% 7.2– 386.7, $p < 0.001$. Dans ces 49 patients il y a eu 16 SIRS chez les cas et 5 chez les témoins, 13 sepsis sévères chez les cas contre 4 chez les témoins, 5 chocs septiques chez les cas et le même nombre chez les témoins.

Vingt patients sont décédés durant leur hospitalisation, soit 10/39 cas (25.6%) et 10/78 témoins (12.8%), ce qui correspond à un rapport de cotes de 2.6 pour le décès chez les cas (intervalle de confiance à 95% : 0.9 –7.4, $p = 0.077$). Seuls 2 décès sur 20 chez les cas étaient attribuables à la bactériémie.

Parmi les 38 cas, 22 présentaient une infection focale dans les 2 semaines qui précédaient la bactériémie. *S. maltophilia* n'a jamais été documenté comme responsable de ces infections. Ces infections se situaient principalement au niveau du tube digestif (12/39 cas), pulmonaire (8/39 cas), cardiovasculaire (6/39 cas), cutané (1/39 cas), osseux (1/39 cas).

L'analyse multivariée a trouvé que l'insuffisance rénale est une variable indépendamment significative. Les autres facteurs associés indépendamment sont la maladie oncologique et l'agranulocytose (table 2).

Discussion

Dans cette étude l'insuffisance rénale, une maladie oncologique et l'agranulocytose sont des facteurs de risques significatifs pour avoir une bactériémie à *S. maltophilia*. En ce qui concerne l'incidence nous voyons une légère augmentation de l'incidence entre 2006 et 2008, mais celle-ci reste basse comparée à l'incidence d'infections causées par d'autres bactéries. Les conséquences cliniques d'une bactériémie à *S. maltophilia* sont souvent graves avec un syndrome d'inflammation très fréquent. De plus 5/39 cas (12.8%) ont présenté un épisode de choc septique. Ces épisodes ont également une mortalité faible, mais qui est néanmoins à prendre en compte.

Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, mais celles-ci avaient trouvés d'autres facteurs de risques en plus, qui ne ressortent pas dans cette étude-ci, tels que la présence d'un cathéter ou une antibiothérapie préalable. Dans cette étude le cathéter est presque significatif en analyse univariée ($p=0.056$), mais pas du tout en analyse multivariée ($p=0.849$). Cela pourrait suggérer qu'il y a un facteur confondant probablement en relation avec le cancer.

D'autres études trouvaient qu'une infection gastrointestinale à entérocoque était un facteur de risque important pour une bactériémie à *S. maltophilia*. Les altérations de la muqueuse intestinale et les diarrhées consécutives à une chimiothérapie favorisent les translocations de bactéries intestinales, ce qui pourrait être le cas de *S. maltophilia*, que l'on peut parfois isoler dans les selles humaines. D'ailleurs dans cette étude un des décès dû à une cause concomitante à la bactériémie a été causé par une fasciite nécrosante à *E.coli* qui, elle, est une bactérie commensale de la flore intestinale de l'homme.

Un des points positifs de cette étude est le nombre considérable de variables analysées. Elle confirme les tendances des autres études en ce qui concerne les facteurs de risque d'une bactériémie à *S. maltophilia*, mais on peut noter que l'insuffisance rénale qui ressort clairement comme un facteur de risque dans cette étude n'est presque pas cité dans les autres études sur le sujet, au contraire de l'agranulocytose et de la maladie oncologique.

Néanmoins, on ne sait pas encore clairement si les sources de l'infection sont plutôt endogènes ou exogènes, et donc c'est un sujet qui mérite que l'on s'y intéresse encore. Il est important de pouvoir mieux cerner la transmission de cette bactérie, car elle est potentiellement mortelle chez des patients affaiblis et commence de montrer des signes de résistance aux antibiotiques, ce qui n'est pas négligeable.

Les limitations de cette étude ont été celles de toute étude rétrospective. C'est-à-dire qu'elle dépend essentiellement de la qualité et de l'exhaustivité des archives visitées. L'échantillon de patients, 117 au total, est relativement petit, et donc l'étude est peu puissante. De plus l'incidence de bactériémie à *S. maltophilia* reste assez faible.

Certaines variables auraient peut-être eu plus de poids statistiquement si nous avions pris en compte tous les épisodes d'un cas qui en aurait fait plusieurs.

On peut également noter que nous n'avons analysé que les cas de bactériémie à *S. maltophilia* répertoriées par culture au laboratoire, ce qui pourrait exclure des cas non documentés. On peut le noter, même s'il est vrai qu'il doit y avoir très peu de cas de bactériémies symptomatiques pour lesquels les médecins choisissent de ne pas faire d'hémocultures.

De futures études pourraient essayer de trouver la prévalence de porteurs de *S. maltophilia*, et s'il y a corrélation entre portage et bactériémie, afin de développer des stratégies pour éviter des infections chez ces patients à haut risque.

Conclusion

En conclusion, nos résultats correspondent à ceux d'autres études, mais des facteurs de risques trouvés dans d'autres études n'ont pas été significatifs ici. Dans cette étude l'insuffisance rénale, la maladie oncologique et l'agranulocytose ont été trouvés comme des facteurs de risque indépendants pour une bactériémie à *S. maltophilia*. Des améliorations concernant l'hygiène lors de la pose de cathéter ou son retrait plus rapide lorsqu'il présente des signes d'infection, une surveillance plus étroite des patients lorsqu'ils sont en agranulocytose, voire une révision des protocoles de chimiothérapie pour administrer des doses moins toxiques pourraient éventuellement baisser le nombre d'infections à *S. maltophilia*.

Ces quelques points pourraient éventuellement faire l'objet de futures études cliniques pour voir leur impact sur la morbidité et la mortalité des bactériémies à *S. maltophilia*.

Remerciements

- Prof. Giorgio Zanetti, pour sa précieuse aide tout au long de ce travail
- M. Yannick Vallet, informaticien, pour son aide au listing des patients et à la randomisation

Références

1. **Garcia Paez JL, Costa SF.** *Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* : a systematic review.* J Hosp Infect. 2008;70 :101-108
2. **Boktour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, et al.** *Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* in cancer patient.* Cancer. 2006 ; 106 :1967-1973
3. **Araoka H, Baba M, Yonemana A.** *Risks factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas bacteremia* in Tokyo, Japan, 1996-2009.* Eur J Microbiol Infect Dis. 2010 ; 29 :605-608
4. **Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, et al.** *Risks factors for *Stenotrophomonas maltophilia bacteremia* in oncology patients : a case-control study.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 ; 24 :269-274
5. **Senol E, Desjardin J, Stark P, Barefoot L, Snydermann D.** *Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia bacteremia*.* Clin Infect Dis. 2002 ;34 :1653-1656
6. **Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, Franklin JC, Spelman DW.** *Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* : an analysis of 45 episodes.* J infect. 2002 ;45 :47-53
7. **Lasala P, Segal J, Han F, Tarrand J, Han X.** *First reported infections caused by three newly described genera in the family *Xanthomonadaceae*.* J Clin Microbiol. 2007 ;45 :641-644
8. **Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, Ackermann G, Rodloff AC.** *Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* – a prospective study.* Infection. 2001 ;29 :205-208
9. **Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al.** *Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with haematologic malignancies.* Clin Infect Dis. 2000 ;31 :705-711
10. **Howe RA, Wilson MP, Walsh TR, Millar MR.** *Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems.* J Antimicrob Chemother. 1997 ;40 :13-17
11. **Vidal F, Mensa J, Almela M, et al.** *Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P.aeruginosa*.* QJM. 2003; 96:227-234
12. **Marschall J, Denis A, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK.** *Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes.* J Antimicrob Chemother. 2008; 61 (6) : 1376-1383

Figure Incidence annuelle des cas de bactériémie à *S. maltophilia* au CHUV entre 2000-2010

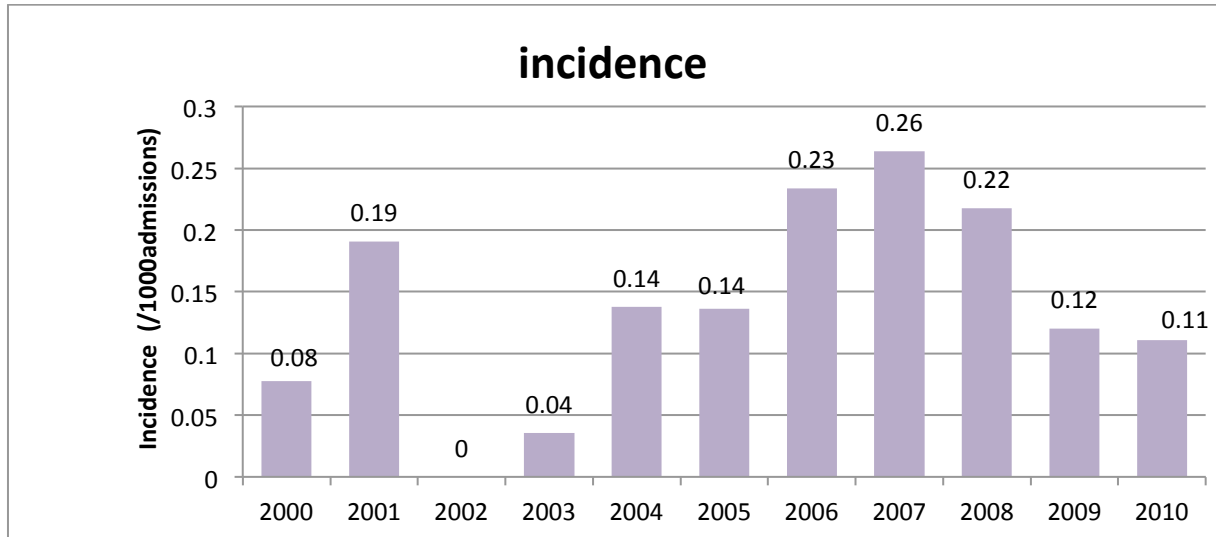


Table 1 Analyse univariée des 39 cas de bactériémie à *S. maltophilia* et des 78 témoins

Variable	Cas (%)	Témoins (%)	Odds ratio	p-value
Age moyen en années (extrêmes)	60.2 (28-88)	55.4 (24-86)	1.43	0
Agranulocytose (leuco < 0.5 G/l)	7 (17.95)	4 (5.13)	4.22	0.039
Alcoolisme	14 (35.9)	25 (32.05)	1.31	0.55
Antacides	15 (38.46)	20 (25.64)	1.74	0.2
Antibiothérapie préalable	21 (53.85)	33 (42.31)	1.37	0.448
Autre(s) comorbidité(s)	36 (92.31)	75 (96.15)	0.5	0.488
Cancer	20 (51.28)	21 (26.92)	3.53	0.007
Cathéter central	27 (69.23)	42 (53.85)	2.79	0.056
Chirurgie préalable	17 (43.59)	37 (47.44)	0.92	0.868
Diabète	10 (25.64)	12 (15.38)	1.81	0.258
Immunosuppression médicamenteuse	20 (51.28)	20 (25.64)	3.87	0.005
Insuffisance rénale (creat > 120/ml)	10 (25.64)	8 (10.26)	3.02	0.033
Matériel prothétique	8 (20.51)	16 (20.51)	1	1
McCabe = 1	16 (41.03)	29 (37.18)	1.49	0.444
McCabe = 2	11 (28.21)	19 (24.36)	1.52	0.436
Passage aux Soins Intensifs	10 (25.64)	19 (24.36)	2.58	0.838
SIDA	2 (5.13)	2 (2.56)	2	0.488
Sonde urinaire	13 (33.33)	17 (21.79)	1.98	0.153
Tabagisme	15 (38.46)	28 (35.9)	1.1	0.829
Toxicomanie	2 (5.13)	7 (8.97)	0.35	0.36
Ventilation invasive	6 (15.38)	7 (8.97)	2.19	0.249
VIH séropositivité	4 (10.26)	4 (5.13)	2.26	0.297

Table 2 Analyse multivariée des variables prédictive

Variable	Odds ratio	95% intervalle confiance	p-value
Agranulocytose (leuco < 0.5 G/l)	7.0	1.5 - 32.2	0.012
Cancer	4.9	1.7 - 14.2	0.003
Insuffisance rénale	5.2	1.5 - 17.4	0.008