

Pourquoi les enfants contractent une septicémie

La Swiss Pediatric Sepsis Study, étude de cohorte du PIGS sur l'épidémiologie et les causes génétiques et immunologiques de la septicémie du nouveau-né et de l'enfant

Luregn J. Schlapbach^{1, 2, *}, Philipp Agyeman¹, Klara Posfay-Barbe³, Eric Giannoni⁴, Alex Donas⁵, Ulrich Heining⁶, Gabriel Konetzny⁷, Antonio Leone⁸, Anita Niederer-Loher⁹, Bendicht Wagner¹, Christoph Aebi¹, Christoph Berger¹⁰, pour la Swiss Pediatric Sepsis Study
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Epidémiologie de la septicémie de l'enfant

Malgré les progrès en prévention, diagnostic et traitement des infections bactériennes, les infections invasives représentent encore, à l'heure actuelle, une des causes principales de mortalité infantile^{1, 2}. Dans le monde, environ 6 millions d'enfants décèdent annuellement d'une septicémie (<http://www.wfpiccs.org/sepsis.php>). Ce sont les nourrissons et les petits enfants qui courent, de loin, le plus grand risque de contracter ou même de décéder d'une infection sévère. Bien que, depuis les années 1990, la mortalité pendant l'enfance ait diminué de 10% à environ 5%^{3, 4}, l'incidence de la septicémie a même augmenté globalement. Une étude publiée récemment en Angleterre constate que 15% des décès d'enfants sont dus à une infection⁵. Le Groupe d'intérêt de la médecine intensive pédiatrique a publié l'année dernière, dans Paediatrica, des recommandations pour le traitement de la septicémie⁶.

Il est important de différencier du point de vue épidémiologique les septicémies nosocomiales des septicémies acquises dans la communauté. Une septicémie est considérée comme nosocomiale si elle se déve-

loppe chez un enfant hospitalisé depuis plus de 48 heures. La septicémie nosocomiale est associée à une durée d'hospitalisation significativement plus longue, à un plus grand nombre de complications et à une mortalité plus importante. Les causes les plus fréquentes de septicémie nosocomiale sont les cathéters veineux centraux (CVC), une pneumonie associée à la ventilation assistée (PVA) et plus rarement l'infection d'une sonde vésicale. Par conséquent une indication stricte à la mise en place d'un CVC et d'une ventilation mécanique, ainsi qu'un retrait rapide de ces dispositifs contribuent de manière décisive à diminuer le risque de septicémie nosocomiale. Des études effectuées chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né ont en outre montré que l'incidence des septicémies associées aux CVC peut être réduite drastiquement par des directives concernant l'indication, la technique de mise en place, les soins et l'ablation des CVC. Différents facteurs sont responsables de la susceptibilité particulière pour les infections des enfants hospitalisés en raison de maladies chroniques, malformations ou d'une opération. Il s'agit en particulier de malnutrition, de failles des barrières physiques (peau, muqueuse), de traitements par corticostéroïdes, de l'utilisation non ciblée d'antibiotiques et de la transmission de germes par le personnel hospitalier. Une hygiène optimale des mains, les efforts faits pour limiter les causes iatrogènes ainsi qu'une réalimentation orale précoce protègent contre les septicémies nosocomiales.

L'incidence de la septicémie est de loin la plus élevée chez les prématurés (spécialement <32 semaines de gestation) et chez les patients oncologiques sous chimiothérapie. Les germes responsables de la septicémie dans ces deux groupes à haut

risque sont à plusieurs égards semblables, avec une prédominance d'infections associées aux cathéters et de septicémies à bacilles gram-négatif. L'importante prédisposition aux infections de ces enfants est due, entre autres, au déficit en granulocytes fonctionnels (neutropénie associée aux cytostatiques, fonction immature des granulocytes du prématuré).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'environ la moitié des cas de septicémie dans les pays industrialisés se manifestent chez des enfants préalablement sains^{3, 5}. Et jusqu'à 50% des enfants décédés suite à une septicémie étaient auparavant en bonne santé. La plupart des enfants récupèrent relativement rapidement et entièrement sous traitement. Une partie par contre, après des prodromes non spécifiques de courte durée, présente une instabilité cardiovasculaire rapide et développe, même sous un traitement maximal, un choc septique foudroyant, avec défaillance des organes vitaux et une mortalité importante.

Pourquoi les nouveaux-nés, les nourrissons et les petits enfants sont particulièrement sujets à la septicémie?

L'incidence de la septicémie se situe autour d'environ 0.5/1000, mais est nettement plus élevée pour les nouveaux-nés (env. 5/1000) est s'approche de l'incidence observée à l'âge adulte seulement après l'âge de 5 ans (*fig. 1*). La diminution de l'incidence de la septicémie pendant les premières années reflète le renforcement progressif de la compétence immunitaire. En raison de la fonction encore immature des cellules B et T pendant la petite enfance, cette tranche d'âge est particulièrement dépendante de la protection par l'immunité innée. Cette immunité congénitale est formée de cellules (natural killer et cellules dendritiques, granulocytes, macrophages) et de facteurs humoraux qui, après avoir reconnu un pathogène, sont en mesure de déclencher une réponse immunitaire immédiate, en activant aussi le système immunitaire adaptatif (cellules B et T). Contrairement à la réponse immunitaire adaptative, l'immunité congénitale est beaucoup plus ancienne d'un point de vue évolutif et déterminée génétiquement (ce qui signifie: pas d'apprentissage, pas de sélection), par contre sa réac-

1 Medizinische Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern

2 Paediatric Critical Care Research Group, Mater Children's Hospital, Brisbane, Australia

3 Département de l'Enfant & de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève

4 Service de Neonatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

5 Kinderspital Luzern

6 Infektiologie und Vakzinologie, Universitäts-Kinderspital Beider Basel UKBB

7 Kinderklinik Aarau, Kantonsspital Aarau

8 Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich

9 Infektiologie, Ostschweizer Kinderspital

10 Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderkliniken Zürich

* corresponding author

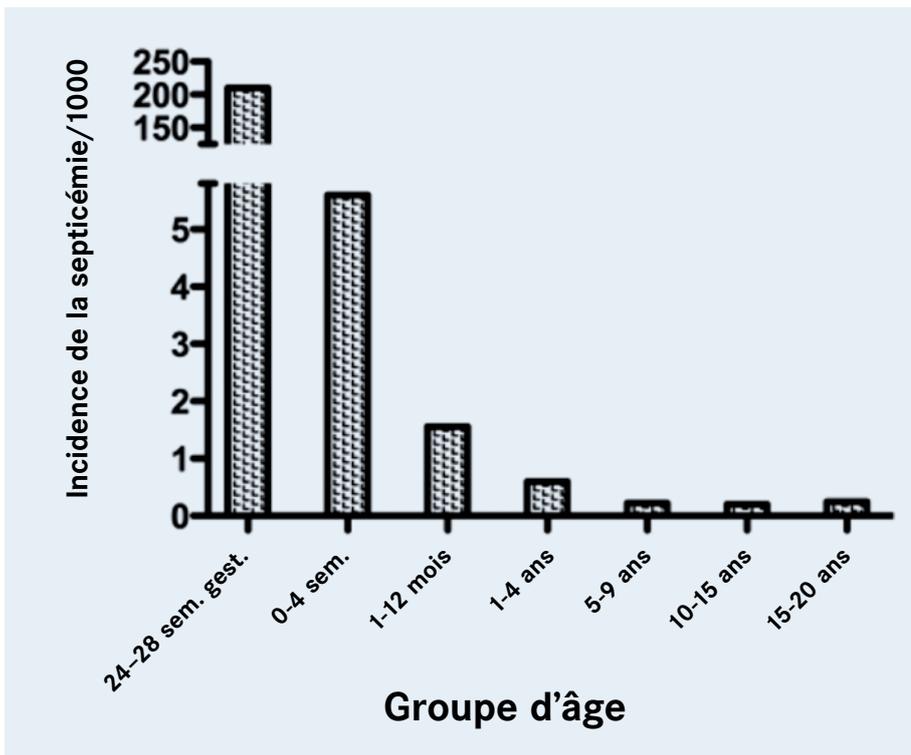


Figure 1: Incidence de la septicémie bactérienne d'après l'âge. L'incidence est la plus élevée chez le prématuré, pour diminuer progressivement et s'approcher de l'âge scolaire de l'incidence de la septicémie chez l'adulte (modifié d'après Watson AR et al. Am J. Respir Crit Care Med 2003; 167: 695-701).

tion est directe et sans délai. Un principe essentiel de l'immunité innée est la reconnaissance des pathogènes par des «pattern recognition receptors (PRR)», des molécules solubles ou fixées sur une membrane de l'hôte, reconnaissant les structures superficielles répétitives de différents types ou classes de pathogènes. Certains éléments du système du complément ou les «toll-like receptors (TLR)» sont des exemples de PRR.

Immunologie de la septicémie – novel immunodeficiencies

Des modifications génétiques du système immunitaire peuvent déterminer une sensibilité accrue de certains patients aux infections sévères. Il a été démontré que certains polymorphismes de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'immunité innée, p. ex. TLR-2 et TLR-4, ont pour conséquence une incidence accrue de septicémies^{(7), (8)}. Alors que les déficits immunitaires classiques, p. ex. l'agammaglobulinémie de Bruton, sont très rares, les modifications d'origine génétique, tout particulièrement de la défense immunitaire, sont fréquentes. Les immunologues français Abel et Casanova ont postulé que toute

infection sévère devrait être considérée comme manifestation potentielle d'un déficit immunitaire encore inconnu⁽⁹⁾. Ces «novel immunodeficiencies», p. ex. le déficit en kinase 4 associée au récepteur de l'interleukine 1 (déficit en IRAK-4), se caractérisent par le fait que les enfants concernés ont un risque très élevé de décéder déjà pendant la petite enfance d'une infection bactérienne sévère (p. ex. par staphylocoques ou pneumocoques dans le cas du déficit en IRAK-4), bien qu'au quotidien, et plus tard, ils soient absolument asymptomatiques. A l'heure actuelle, nous ne savons pas quelle proportion de septicémies pédiatriques sont dues au déficit en IRAK-4 ou à des déficits immunitaires semblables.

Génomique des infections sévères

On sait depuis longtemps, suite à des études sur les jumeaux, qu'il existe une importante prédisposition génétique aux infections⁽¹⁰⁾. Jusqu'ici les études se limitaient à étudier certains gènes du sujet, en obtenant des résultats très variables, parfois contradictoires. La croissance exponentielle de la technologie génétique et

bioinformatique de ces dernières années rend possible une approche fondamentalement distincte, par des études génomiques, des différences inter-individuelles concernant la sensibilité aux maladies sévères et leur décours. Les «genome-wide association studies (GWAS)» ont permis d'identifier des polymorphismes (c'est à dire des variantes génétiques fréquentes dans une population donnée) qui augmentent nettement le risque de maladies infectieuses comme la malaria, le HIV ou les méningocoques^{(11), (12)}. Les chips GWAS utilisés actuellement détectent les polymorphismes avec une fréquence des allèles mineurs (minor allele frequency) de 2.5-5%. Les mutations plus rares peuvent être détectées par le séquençage de l'exome (c'est à dire les régions codantes du génome) ou du génome.

Les maladies infectieuses ont joué un rôle important dans la sélection naturelle, on peut donc supposer que les mutations génétiques associées à un risque infectieux conséquent sont soit très rares, soit représentent des mutations de novo. Pour cette raison les études génomiques analysant des individus avec un phénotype extrême (p. ex. septicémie sévère)⁽¹³⁾ représentent une approche prometteuse pour identifier des causes jusqu'ici inconnues de la septicémie de l'enfant. A noter que l'application de la génomique dans un contexte clinique est de nos jours absolument réaliste: d'une part il est possible d'obtenir la séquence complète d'un génome en 2-3 jours, d'autre part des tests rapides point-of-care détectent des mutations importantes d'un gène en quelques minutes^{(14), (15)}.

Swiss Pediatric Sepsis Study – objectifs de l'étude

La Swiss Pediatric Sepsis Study a été lancée en 2011 avec le soutien du groupe d'infectiologie pédiatrique suisse (PIGS). Toutes les cliniques pédiatriques A participent à cette étude qui poursuit 4 objectifs:

1. Un recensement prospectif de l'épidémiologie de la septicémie du nouveau-né et de l'enfant en Suisse. On obtiendra ainsi des données représentatives concernant la morbidité, la mortalité, les facteurs de risque ainsi que les germes responsables et leur profil de résistances.
2. L'identification de polymorphismes génétiques qui augmentent le risque d'une septicémie sévère chez le nouveau-né et

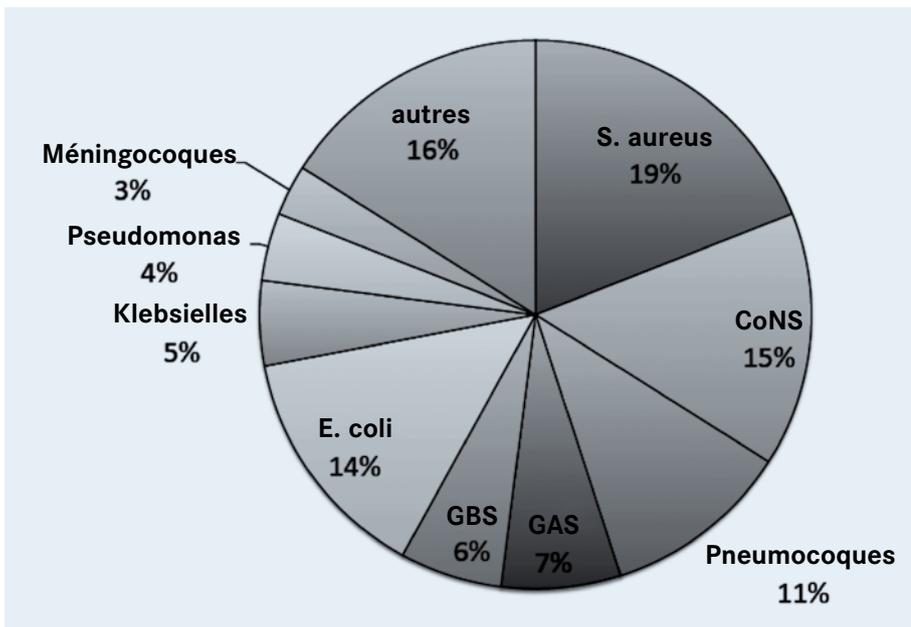


Figure 2: Fréquence en pourcentages des différents germes dans la Swiss Pediatric Sepsis Study, présentée pour l'ensemble du collectif. GAS: streptocoques du groupe A; GBS: streptocoques du groupe B; CoNS: staphylocoques coagulase-négatifs.

chez l'enfant, en utilisant la technologie des genome-wide chips.

3. L'identification de variations génétiques rares par la séquençage d'exomes/génomomes qui occasionnent, chez des enfants auparavant sains (septicémie sans comorbidité), une sensibilité aux infections.
4. La création d'une banque de données concernant la septicémie, contenant ADN, ARN, sérum et les souches bactériennes isolées. Cette bio-banque sera disponible pour les projets d'études futures sur la septicémie du nouveau-né et de l'enfant.

Les analyses génétiques doivent permettre de découvrir des déficits immunologiques jusqu'ici inconnus rendant les enfants plus sensibles à la septicémie. Cela devra permettre, à l'avenir, de reconnaître précocément les enfants avec un risque de septicémie accru, ce qui ouvrira éventuellement les portes à de nouvelles possibilités thérapeutiques et préventives.

Swiss Pediatric Sepsis Study – design

Critères d'inclusion: Nouveaux-nés et enfants de < 17 ans avec une septicémie et a) hémoculture positive (contamination exclue) ou b) choc septique (nécessitant un soutien cardiovasculaire par des catécho-

lamines). Les enfants avec un choc septique doivent être inclus le plus rapidement possible après l'admission dans une NICU/PICU, afin de pouvoir conserver du sang aussi des patients qui pourraient décéder avant l'obtention de l'hémoculture.

Design de l'étude: étude prospective nationale multicentrique. Prélèvement unique d'ADN, ARN et sérum et conservation à -80°; les souches bactériennes sont également cryoconservées. Le biobanking rend possibles de multiples recherches touchant à tout le domaine de l'épidémiologie, de la génomique et protéomique et à l'interaction hôte-pathogène. Des données génétiques pourront être intégrées dans des banques de données internationales sur la septicémie.

Etat actuel de l'étude: cette étude du PIGS a débuté le 1.9.2011 dans toute la Suisse. Le support logistique est fourni par les CRC, le centre de coordination SwissPedNet créé récemment étant sollicité pour la première fois. La proportion d'inclusion est élevée, 80% des parents ayant donné leur accord de participation à l'étude. La durée prévue de 3 ans de l'étude devrait permettre d'inclure le biobanking complet de >400 enfants avec une septicémie.

Investigators: dans chaque clinique A un chercheur est responsable du networking,

dépistage, recrutement et de la marche de l'étude:

- Genève (HUG): Dr Klara Posfay-Barbe PD
- Lausanne (CHUV): Dr Eric Giannoni
- Berne (Hôpital de l'Île): Dr Philipp Agyeman
- Bâle (UKBB): Prof. Ulrich Heininger
- Hôpital cantonal Lucerne: Dr Alex Donas
- Hôpital cantonal d'Aarau: Dr Gabriel Koenetzny
- Néonatalogie Hôpital universitaire Zurich: Dr Antonio Leone
- Ostschweizer Kinderspital: Dr Anita Niederer-Loher
- Cliniques pédiatriques Zurich: Prof. Christoph Berger

Données actuelles concernant la septicémie de l'enfant en Suisse après une année de Swiss Pediatric Sepsis Study

Pendant les 12 premiers mois d'étude, 206 nouveaux-nés et enfants avec une septicémie à hémoculture positive ont été inclus. 33% des cas de septicémie étaient des nouveaux-nés, 24% des enfants atteints d'une maladie chronique ou d'une malformation, 16% des enfants sous traitement immunosuppresseur, 6% des septicémies sont survenues en postopératoire et 1% chez des enfants avec un déficit immunitaire connu. Environ la moitié des bactériémies sont survenues à l'hôpital (septicémie nosocomiale). Les germes responsables sont représentés dans la figure 2. En première ligne des germes gram-positifs, étaient responsables, surtout S. aureus, staphylocoques coagulase-négatifs, pneumocoques, streptocoques du groupe A et streptocoques du groupe B. Les germes gram-négatifs les plus fréquents étaient E. coli, klebsielles, pseudomonas aeruginosa et méningocoques. Les septicémies associées à un CVC (21%), les pneumonies (19%), les arthrites/ostéomyélites (12%) et les infections urinaires (12%) constituaient les foyers infectieux les plus fréquemment identifiés. En raison de la gravité de la septicémie 22% des enfants ont été admis dans un service de soins intensifs néonatalogique ou pédiatrique (24% des enfants étant déjà dans un service de soins intensifs au moment de l'apparition de la septicémie), 16% des enfants ont nécessité un soutien cardiovasculaire par des inotropes à cause d'un choc septique sévère et 12 enfants (6%) sont décédés, 11 décès étant dus à la septicémie.

Au total 45% des épisodes de septicémie enregistrés se sont manifestés chez des enfants préalablement en bonne santé et sans comorbidité. 15% de ces enfants se présentèrent avec un choc septique et 4% décédèrent de la septicémie malgré un traitement maximal aux soins intensifs. Cette mortalité est comparable à celle publiée dans une étude américaine⁴⁾.

Le fait qu'environ la moitié des septicémies observées chez les nouveau-nés étaient dues à un staphylocoque a frappé. L'âge gestationnel moyen était de 30 semaines, 75% des cas de septicémie concernant des prématurés < 37 semaines.

Résumé

En Suisse aussi la septicémie sévère est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité conséquentes. Ce sont surtout les nouveau-nés et les nourrissons qui sont touchés; outre des comorbidités, des modifications génétiques du système immunitaire contribuent au fait qu'un enfant développe une septicémie. La Swiss Pediatric Sepsis Study, étude de cohorte du PIGS, a été lancée pour étudier l'épidémiologie de la septicémie en Suisse et les causes génétiques de la septicémie à l'âge pédiatrique. Ce projet vise à améliorer la compréhension de la septicémie du nouveau-né et de l'enfant, afin de développer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie.

Nous remercions chaleureusement tous les médecins des cliniques A qui participent et donnent leur soutien à cette étude! Pour que cette étude réussisse, il est important que les responsables locaux de l'étude soient informés le plus rapidement possible lorsqu'un enfant est hospitalisé avec un choc septique ou une hémoculture positive. Pour toute question veuillez vous adresser au responsable local ou au responsable de l'étude (adresse ci-dessous).

Références

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36 (1): 296-327.
- 2) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348 (2): 138-50.
- 3) Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 (5): 695-701.

- 4) Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. Pediatrics 2007; 119 (3): 487-94.
- 5) Ladhani S, Pebody RG, Ramsay ME, Lamagni TL, Johnson AP, Sharland M. Continuing impact of infectious diseases on childhood deaths in England and Wales, 2003-2005. Pediatr Infect Dis J 29 (4): 310-13.
- 6) Frey B, Bär W, Berger TM, Cotting J, Hammer J, Micallef J, et al. Die Früherkennung und Frühtherapie des septischen Schocks kann Leben retten. Paediatrica 2011; 22 (5): 8-11.
- 7) Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2009; 9 (1): 31-44.
- 8) Wong HR. Genetics and genomics in pediatric septic shock. Critical Care Medicine 2012; 40 (5): 1618-26.
- 9) Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science 2007; 317 (5838): 617-19.
- 10) Obel N, Christensen K, Petersen I, Sorensen TIA, Skytthe A. Genetic and Environmental Influences on Risk of Death due to Infections Assessed in Danish Twins, 1943-2001. American Journal of Epidemiology 2010; 171 (9): 1007-13.
- 11) Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. Science 2007; 317 (5840): 944-47.
- 12) Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. Nat Genet 2010; 42 (9): 772-76.
- 13) de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability. The New England journal of medicine 2012.
- 14) Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. Lancet 2012; 379 (9827): 1705-11.
- 15) Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. Sci Transl Med 2012; 4 (154): 154ra135.

Correspondance

Luregn J. Schlapbach, MD
Paediatric Critical Care Research Group
Paediatric Intensive Care Unit
Mater Children's Hospital
550, Stanley Street
South Brisbane QLD 4101 Australia
Tél. +61 (07) 3163 81 11
Fax +61 (07) 3163 75 56
luregn.schlapbach@mater.org.au

Conflits d'intérêt: cette étude est soutenue par la Fondation Vinetum, la Fondation Bangerter, la Wyeth Foundation for the Health of Children and Adolescents et la Société Suisse de médecine intensive.