

Université de Limoges

Médecine

These : 3156.

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges

En anesthésie et réanimation

Présentée et soutenue par
Thomas FAUVET

Le 6 octobre 2017

Caractère mucoïde des klebsiella pneumoniae:

Un critère de sévérité clinique ?

Thèse dirigée par Mathieu SERIE

JURY :

Président du jury

M. Nathalie NATHAN-DENIZOT, PU-PH, CHU Dupuytren à Limoges

Rapporteur

M. Jean - François FAUCHER, PU-PH, CHU Dupuytren à Limoges

Examineurs

M. Mathieu SERIE, PH, CHT Gaston Bourret de Nouvelle Calédonie

M. Charles CAZANAVE, PU PH, CHU Pellegrin à Bordeaux

Invités

M. Thomas DAIX, CCA, CHU Dupuytren à Limoges



Thèse de doctorat



**Université
de Limoges**

Université de Limoges

Médecine

These 3156,

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
En anesthésie et réanimation

Présentée et soutenue par
Thomas FAUVET

Le 6 octobre 2017

Caractère mucoïde des klebsiella pneumoniae:
Un critère de sévérité clinique ?

Thèse dirigée par Mathieu SERIE

JURY :

Président du jury

M. Nathalie NATHAN-DENIZOT, PU-PH, CHU Dupuytren à Limoges

Rapporteur

M. Jean - François FAUCHER, PU-PH, CHU Dupuytren à Limoges

Examineurs

M. Mathieu SERIE, PH, CHT Gaston Bourret de Nouvelle Calédonie

M. Charles CAZANAVE, PU PH, CHU Pellegrin à Bordeaux

Invités

M. Thomas DAIX, CCA, CHU Dupuytren à Limoges





A toi, Audrey, ma calédonienne, tou tene ori fetia



Mieux vaut avoir un incontestable talent d'écrivain et commettre des fautes dans l'écriture des mots qu'avoir une orthographe irréprochable mise au service d'un style médiocre. Il y aura toujours des correcteurs - hommes ou ordinateurs - pour redresser votre orthographe, alors que personne ne vous tiendra la main pour vous donner du talent.

Bernard Pivot



Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Mathieu SERIE qui fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible et cela malgré à +12h GMT. Ta compétence, ta rigueur scientifique et ton engagement dans ce travail m'ont beaucoup appris. Ils ont été et resteront des moteurs de mon travail de thèse et une motivation de plus pour venir travailler à tes côtés en Nouvelle Calédonie.

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury :

Professeur Nathalie Nathan Denizot, vous qui m'avez supporté pendant mon cursus d'interne depuis maintenant six ans. Vous n'avez peut-être pas réussi à me retenir dans votre service mais je garderais en mémoire toute l'expérience acquise pendant ma formation. En stage, en garde ou lors des staffs hebdomadaires, vous avez toujours tenu à apporter le plus grand soin à former vos internes.

Professeur Faucher, vous ne me connaissez pas beaucoup mais vous avez accepté de prendre du temps pour relire mon travail, de l'améliorer et me faire l'honneur de votre présence pour cet exercice symbolique et indispensable de ma soutenance de thèse, pour cela, je vous remercie.

Professeur Charles Cazanave, après une rencontre inédite dans la cité bordelaise et ton R'bnb de qualité. Je te remercie d'avoir accepté de venir aujourd'hui pour l'accomplissement de ce travail. Nous t'attendons en Calédonie entre la plage du Sheraton et le spot de kite, tu pourras ainsi choisir ton camp entre cocktail ou gamelle.

Thomas DAIX, le papa des internes. Merci à toi de participer à mon jury. Accessible et disponible pendant mon cursus, tu sais donner les bons conseils et rester égal à toi même dans les situations critiques. J'espère que tu garderas cet esprit pour les générations qui me suivent. Tu vas apporter le renouveau de la réanimation sur Limoges, j'en suis convaincu.

Toute l'équipe de l'institut pasteur de Nouvelle Calédonie. Je remercie Julien Colot, Cyrille Goarant et Arnaud Tarantola, vous qui étiez à la première ébauche du projet et qui avez permis ce travail.

Ben Marot et Sébastien Ponsonnard qui avaient bien voulu relire le travail et m'apporter des conseils précieux en dépit des multiples fractures rétiniennes de mon style dysorthographique

L'équipe de bloc de saint Ju, les mamans (Lydie, Christine, Mimi, Nathalie, Henriette, Isabelle, Stéphanie, Anne), les coqs (Boyers, Pacheco, Jocelyn, Gilloux, Christophe G), les papas (Philippe Marchand et Dominique Villate), sans oublier l'équipe chirurgicale (Dr Grousseau, Vitaly, Thierry et les meilleurs IBODE du limousin). C'est avec vous que j'ai commencé puis terminé ma carrière d'interne. Merci à tous pour votre bonne humeur « I ♥ St Ju »

L'équipe du CHU, à toutes les équipes d'anesthésie et de chirurgie, la vie au bloc est une expérience qui mérite d'être vécue. On ne se comprends pas toujours mais on s'aime bien quand même (cf – manuel de décodage de l'anesthésiste au chirurgien - annexe spéciale)



Mention spéciale à mon père spirituel, Dr Patrick PEZE, source d'inspiration dans ma pratique future. Ta couleur de cheveux n'est plus ce qu'elle a été mais beaucoup me l'on dit... tu étais bien roux à tes débuts.

Et toutes les équipes de l'HME qui seront toujours présentes dans mon esprit même à distance sur le caillou, Maman Anne, Patrick, Charles "le Ken de l'HME", Cachalo, Ourson grognon, l'Egyptien et Claire M.

A tous les co-internes d'AR et les promotions que je n'ai pas eu la chance de rencontrer. Profitez de votre internat, assurez-vous de toujours tenir tête aux chirurgiens prétentieux ou aux réanimateurs donneurs de leçon #BF#PV.

A ma famille,

Ma mère, Myriam, et mes soeur Alizée, Lauranne, et toute la familia, Jack sans oublier Macri, Alex et Véro, qui m'avaient supporté pendant les années de concours et qui m'avaient toujours soutenu dans cette carrière.

Mon père, Jef, ma thèse aura été un bon prétexte pour te faire venir à Limoges pour la première fois depuis mes débuts ici.

Les potes,

La constellation (Sanglion, Boubou, Lescure, le Py#Bibou, Barthe, le gros Dadou, Paki, le Duc, LanneLuc#PharmaKK, GG, Astug, Nanar, Dudu) le roukmouth vous remercie votre bonne humeur, vous êtes vraiment une bande de cagette.

DT crew (Thib la pute, Legros, Marinette, Chacha, Flo, Nicks le niçois, La Gavouille, Papy), on s'est bien gavé pendant nos études. Je vous kiffe les potos.

Et tous les grenoblois (KreuKreu, Ben#Calvin, Bene, Camel, Gaet',) bien inspirés pour les sessions de ski ces hivers ou les bières au Callagh.

Et tous ceux qui ont contribué à un internat franchement valable, F Gauthier dit "le rouquin chauve", Guibaldo "le technicien de l'anesthésie", Lolo et Hummel "Radio Hôpital", heureusement que j'ai fini par terminer mon cursus avant de finir dans votre promotion.

La team de rouffiac,... c'est que j'ai failli oublié de finir ma thèse à cause de vous et de ce P♥🍷🍷🍷-de câble!!!

La team tourangeaude, Renaudeau, Toto, Magueul, on se retrouve en novembre pour des sessions kite avec les tortues et les requins calédoniens.

Les caldoch (Willou, Ben, D'je, Bapt, Poisson) pour ces belles sessions de kite, sorties à la bodeg et pêche à la langouste pendant la rédaction de ce travail. "V'la l'engin qui va me faire devenir toubib"



Sommaire

Résumé	8
Chapitre I. INTRODUCTION	9
Chapitre II. MATERIELS ET METHODES	10
II.1. Sélection des patients	10
II.2. Recueil des données et définitions	10
II.3. Procédure du laboratoire de bactériologie	10
II.4. Analyse statistique	11
Chapitre III. RESULTATS	12
III.1. Caractéristiques des patients	12
III.2. Caractéristiques des infections	12
III.3. Analyse comparative	13
III.4. Analyse multivariée	15
Chapitre IV. DISCUSSION	16
IV.1. Points forts	16
IV.2. Limites de l'étude	16
IV.3. Prévalence des infections à KP en Calédonie	17
IV.4. Méthode d'inclusion	17
IV.5. Phénotype versus génotype	18
Chapitre V. CONCLUSION	19
Références bibliographiques	20
Annexes	21



Résumé

Since the 1980s, a particular phenotype of *Klebsiella Pneumoniae* (KP) has emerged in Asia, known as hypermucosal, which is responsible for complicated bacteremia of multiple septic sites (liver, CNS, muscles).

In New Caledonia, KP is a major cause of infection, about one third of the strains responsible for bacteremia have this phenotype.

The objective of this study was to compare the clinical severity of patients with community and nosocomial bacteraemia with KP according to their hypermucosal (KPHM) or non-KPHM character.

This is an observational retrospective study including successively all patients with bacteremia at KP during the period from May 2013 to March 2015 at the territorial hospital of New Caledonia. The hypermucoid character of the strains was defined by the use of the string test followed by molecular analysis to determine the capsular serotype.

After a double seizure and anonymization of the data, a bi- and multivariate analysis was carried out according to the mucoid nature or not of the KP strain and the clinico-biological characteristics of the patients during their hospitalization.

Fifty-five bacteremic patients were included in the study, 27% of the strains isolated were hyper mucoids. Infected populations are comparable and have a high incidence of diabetes in both groups (43.6%). Hypermucoid strains accounted for two thirds of community infections whereas the non-mucoid profile was predominantly found in nosocomial infections (72.5% vs 33.4%, $p = 0.01$). The rate of hospitalization in intensive care units is high (KPHM 46.7%, KPNH 52.5%) with an average IGS2 score (KPHM 54.1 (± 20.8) KPHM 63.9 (± 22.3) $p = 0.28$) without any difference between the two groups. There was no significant difference in mortality (KPHM 46.7% vs KPNH 15%, $p = 0.07$) but patients with a KPHM strain had a longer hospital stay (73.5 days versus 50.7 days, $p = 0.045$, OR 1.41, CI 95% 1.0-1.96, $p = 0.045$), a higher number of infectious metastases (OR 7.06, CI 95% 1), and a longer persistence of positive blood cultures despite the implementation of a suitable treatment, 25-39.64, $p = 0.026$).

Community-acquired or nosocomial KP bacteraemias represent severe infections where resuscitation is required in half the cases in patients with high gravity scores. This probably explains why there is no difference in mortality between the two groups. However, it can be assumed that the trend of excess mortality in the KPHM group is not significant due to insufficient sample size.

Due to their persistent and metastatic nature, bacteremia with KPHM should be considered severe and should be closely monitored. Prolonged antibiotic therapy should be discussed.



Chapitre I.



INTRODUCTION

Klebsiella pneumoniae (KP) est une bactérie à Gram négatif responsable d'infections communautaires et nosocomiales à type de bactériémies, de pneumopathies, d'infections urinaires et d'infections intra-abdominales.

Depuis les années 80, plusieurs KP de sérotype dit hyper mucoïde sont apparues à Taiwan et dans d'autres pays de la région Pacifique [1]. Ces sérotypes ont été associés à des infections sévères, notamment des abcès hépatiques [2] et des infections avec métastases septiques multiples (méningites et endophtalmies)[3]. Ce caractère invasif pourrait être en lien avec sa conformation capsulaire qui lui confère des propriétés chimiotactiques et de défense mécanique (biofilm) retrouvées dans les sérotypes K1 et K2 [4].

En Nouvelle Calédonie, une étude récente réalisée au centre hospitalier territorial entre 2008 et 2013 avait montré une forte prévalence des infections à KP dans les bactériémies communautaires et relevait le caractère invasif de ces infections [5]. Dans un autre travail, l'Institut Pasteur du territoire retrouvait parmi les bactériémies à KP une proportion importante de phénotype hyper mucoïde[6].

Nous nous proposons d'étudier toutes les bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* hospitalisées sur une période de deux ans au centre hospitalier de Nouméa entre 2013 et 2015. L'objectif principal est de comparer les patients atteints de bactériémie à souche mucoïde aux patients atteints de bactériémie à souche classique non mucoïde afin de mettre en évidence une différence de sévérité clinique. Les objectifs secondaires sont de décrire les différents facteurs de risque et facteurs protecteurs potentiels associés aux infections à KP hyper mucoïde.



Chapitre II.



MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une analyse rétrospective observationnelle incluant successivement les patients ayant présenté une bactériémie à KP diagnostiquée entre mai 2013 et mars 2015 au centre hospitalier territorial (CHT) de Nouméa.

II.1. Sélection des patients

Tous les patients présentant une hémoculture avec une bactériémie positive à KP entre mai 2013 et mars 2015 ont été inclus. L'ensemble de ces patients était hospitalisé au CHT qui est le seul centre hospitalier de référence du territoire possédant une réanimation.

L'ensemble des données bactériologiques a fait l'objet d'une précédente étude microbiologique, prospective, visant à recueillir et comparer le génome et le phénotype des différentes souches de KP présentes en Nouvelle Calédonie [6].

A partir de l'ensemble des prélèvements, une cohorte de patient a été colligée et séparée en fonction du caractère mucoïde ou non des *Klebsiella pneumoniae*. Il s'agissait d'obtenir un profil clinique à partir des données bactériologiques.

II.2. Recueil des données et définitions

Le recueil des données cliniques et démographiques a été réalisé à partir des dossiers médicaux et administratifs informatisés des patients. Les caractéristiques démographiques des patients, durée d'hospitalisation, durée de séjour aux soins intensifs, décès en service ont été recueillis à partir de la base de données administratives. Le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection était défini par une culture positive obtenue respectivement avant ou après 48h d'hospitalisation. La définition du phénotype mucoïde ou non des KP reposait sur les analyses biologiques du string test.

Les caractéristiques cliniques, pathologies chroniques associées, facteurs de risque connus d'infection à *Klebsiella* ou de susceptibilité à l'infection (annexe 1), facteur protecteur (prise d'aspirine) ont été décrits. De plus, la sévérité du tableau a été défini au travers des paramètres cliniques (nombre de défaillances d'organes, score IGS2) et des paramètres biologiques (décrits en annexe 2). L'ensemble des thérapeutiques hémodynamiques, respiratoires et antimicrobiennes ont été colligées. L'antibiothérapie initiale a été recueillie et le caractère adapté ou non du traitement a été défini à partir des résultats de l'antibiogramme. La persistance d'une culture positive était définie par la positivité des hémocultures au-delà de 3 jours d'antibiothérapie adaptée [7].

II.3. Procédure du laboratoire de bactériologie

Durant la période de mai 2013 à mars 2015, 55 souches de *Klebsiella pneumoniae* ont été isolées de flacons d'hémoculture provenant de patients hospitalisés au Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret. L'identification de ces isolats a été réalisée par spectrométrie de masse Maldi-TOF MS (Matrixassisted laser desorption/ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry - Microflex, Bruker Daltonic). Les concentrations minimales inhibitrices ont été déterminées sur Vitek2C (Biomérieux) à l'aide des cartes antibiogrammes N-234 et interprétées selon les recommandations du CASFM 2016 (Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie). Les phénotypes BLSE (Béta-lactamase à spectre étendu) suspecté sur le Vitek2C ont été confirmés par des tests



de synergie sur géloses. Au niveau phénotypique, le caractère hypermuqueux des souches a été mis en évidence en utilisant le « string test ». Ce dernier est considéré comme positif si la souche forme à l'aide d'une oese, une « ficelle » de plus de 5 mm de long. Au niveau moléculaire, le sérotype capsulaire a été étudié en 2 étapes : PCR wzy pour identifier les souches K1, K2 et K5. Puis pour les non K1/K2/K5, la PCR wzc a été réalisée pour déterminer les autres K-types. Différents autres gènes et plasmides de virulence ont aussi été recherchés (pLVPK, hvKP K2...).

II.4. Analyse statistique

Les questionnaires seront soumis à double saisie et la base de données cliniques anonymisée sera agrégée avec la base de résultats microbiologiques, également anonymisée, à l'aide d'un identifiant anonyme commun. Après vérification de la base, nettoyage et correction des données aberrantes le jeu de données sera soumis à analyse descriptive (pourcentages et intervalles de confiance pour les variables discrètes; moyennes, intervalles de confiance, médianes et étendue interquartile pour les variables continues). Les variables seront catégorisées selon leur pertinence clinico-épidémiologique et des variables composites pourront être calculées à partir de valeurs cliniques (par exemple variable composite « défaillance respiratoire » Oui/Non à partir des valeurs des indicateurs qui le constituent, ou calcul de l'indice de masse corporelle à partir du poids, de la taille et du sexe). Une exploration globale par analyse des correspondances multiples (ACM) sera effectuée après transformation des variables quantitatives en variables catégorielles. Chaque variable saisie ou calculée sera ensuite soumise à analyse bivariable selon la nature mucoïde ou non de la souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée. Ceci permettra de calculer les risques relatifs de chaque variable stratifiée sur la nature mucoïde ou non de la souche et de tester l'hypothèse nulle H_0 : test exact de Fisher pour les pourcentages et test paramétrique (test t de Student) ou non-paramétrique (test U de Mann-Whitney) selon les effectifs et le caractère normal ou non de la distribution de variables continues. Un seuil α de significativité statistique de 0,05 sera retenu. Les variables dont l'analyse bivariable (selon la nature mucoïde ou non de la souche de *K. pneumoniae* isolée) sera associée à une valeur p inférieure 0,2 seront intégrées dans un modèle de régression linéaire multiple par procédure automatique descendante. Ceci permettra le cas échéant d'exprimer l'odds-ratio de décès stratifié selon la nature mucoïde ou non de la souche de *K. pneumoniae* isolée après ajustement pour les autres variables.



Chapitre III.



RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patients

Sur la période d'inclusion de 2013 à 2015, 55 patients ont été inclus dans l'étude dont 54.5% de femmes (n=30) contre 45.5% d'hommes (n=25). La population incluse est en majorité d'origine mélanésienne (69.1%). Les données sur les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau I.

On retrouve comme principale comorbidité le diabète présent chez 43.6% des patients correspondant à 42,5% des cas des patients infectés par KP string test négatifs et 46.7% dans le groupe hyper mucoïde (p=1.0) avec une surreprésentation des patients non équilibrés (52.9% groupe classique vs 100% du groupe hypermucoïde). Les autres comorbidités prédominantes réparties de manière homogène dans les deux groupes sont respectivement pour le groupe KP classique versus mucoïde, l'obésité (37.5% vs 46.7%, p=0.49), les insuffisants rénaux chroniques sévères (30% vs 13.3%, p=0.30), les cancers solides (25% vs 26.7% p=0.73), et les pathologies chroniques du foie (25% vs 13.3%, p=0.30). Les souches hypermucoïdes sont responsables de deux tiers des infections communautaires alors que le profil non mucoïde se retrouve majoritairement dans les infections nosocomiales (72.5% vs 33.4%, p=0.01).

Tableau I Présentation des caractéristiques des patients atteints d'une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* string test négatif* (KPc*) et string test positif (KP Hm**), en Nouvelle Calédonie entre 2013 et 2015

Variable	KP c* n=40	KP Hm** n=15	n (% ou moy) n=55	p
Sexe				
Homme	17 (42.5)	8 (53.3)	25 (45.5)	0.55
Femme	23 (57.5)	7 (46.7)	30 (54.5)	
Age moyen (en année)				
moyenne (±écart-type)	57.3(±18.7)	55.7(±11.7)	56.8(±17.0)	0.34°
médiane	58.9	54.5	56.5	
interquartile	[46.9-71.8]	[51.6-58.9]	[48.0-70.8]	
Ethnie				
Mélanésien	25 (62.5)	13 (86.7)	38 (69.1)	0.11
Caucasien	11 (27.5)	2 (13.3)	13 (23.6)	
Wallisien	3 (7.5)	0	3 (5.4)	0.55
Asiatique	1 (2.5)	0	1 (1.8)	1.00
Comorbidité				
Diabète	17 (42.5)	7 (46.7)	24 (43.6)	1
dont non équilibré(HbA1c>6.5%)	10 (52.9)	7 (100)	17 (70.8)	
Insuffisant rénal chronique sévère	12 (30)	2 (13.3)	14 (25.4)	0.30
Pathologie chronique du foie	10 (25)	2 (13.3)	12 (21.8)	0.48
Obésité (BMI >30kg.m ⁻²)	15 (37.5)	7 (46.7)	21 (38.2)	0.49
Tabac actif	5 (12.5)	4 (26.7)	9 (16.7)	0.42
Cancer solide	10 (25)	4 (26.7)	14 (25.5)	0.73
Taux albumine < 20g.l ⁻¹	5 (12.5)	0	5 (9.1)	0.31
Déficit immunitaire humoral ou cellulaire	7 (17.5)	1 (6.7)	8 (14.5)	0.42
Infection nosocomiale	29 (72.5)	5 (33.4)	34 (61.8)	0.01
Autre				
Prise d'aspirine chronique	8 (20)	2(13.3)	10 (18.2)	0.71

°Test de Wilcoxon après que le test de Smirnov-Kolmogorov ait permis de rejeter la normalité de la distribution de l'âge(p=0.02)



III.2. Caractéristiques des infections

Dans notre cohorte, les bactériémies à KP de phénotype hyper-mucoïde représentent 27.3% (n=15) de l'ensemble des prélèvements. L'ensemble des caractéristiques bactériologiques sont décrites dans le tableau II.

Les profils de résistances sont similaires dans les deux groupes. Le génotype K1 et K2 est sur-représenté de manière statistiquement significatif dans le groupe hyper mucoïde (10% vs 86.6%, $p < 0.001$).

Tableau II Caractéristiques bactériologiques des patients atteints d'une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* string test négatif (KPc*) ou positif (KP Hm**) en Nouvelle Calédonie entre 2013 et 2015

Variable	KP c* n=40	KP Hm** n=15	Total (%) n=55	p
Profil de résistance				
résistance naturelle B Lactamase classe A	24 (60)	13 (86.6)	37 (67.3)	0.10
pénicilline surexprimée	6 (15)	1 (6.7)	7 (12.7)	0.66
BLSE	10 (25)	1 (6.7)	11 (20.0)	0.25
Génotype K1K2	4 (10)	13 (86.6)	17 (30.9)	<0.001

Les sites des infections sont comparables dans les deux groupes pour tous les sites décrits dans notre étude et sont résumés dans le tableau III. Il existe une tendance à la significativité pour le site pulmonaire (27.5% group Kp C vs 60% groupe Kp Hm, $p=0.06$) et pour les infections à *Klebsiella* mucoïde du système nerveux central ($p=0.07$).

Les infections multi-sites qui représentent une association entre une bactériémie de porte d'entrée connue et une ou plusieurs localisations secondaires ont tendance à être plus importantes dans le groupe *Klebsiella* hyper-mucoïde (25% Kp C vs 53.3% Kp Hm, $p=0.06$).

Tableau III Comparatif des sites des infections des patients ayant une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* string test négatif (KPc*) ou positif (KP Hm**) positive entre 2013 et 2015 en Nouvelle Calédonie

Site d'infection (n=55)	KP c* n=40	KP Hm** n=15	Total n(%) n=55	p
urinaire	11 (27.5)	4 (26.7)	15 (27.3)	1.0
pulmonaire	11 (27.5)	9 (60.0)	20 (36.4)	0.06
système nerveux central	0	2 (13.3)	2 (3.6)	0.07
ophtalmique	0	0	0	
musculo cutané	10 (25)	4 (26.7)	14 (18.2)	1.0
bilio digestif	16 (40)	8 (53.3)	24 (43.6)	0.36
abcès hépatique	1 (2.5)	2 (13.3)	3 (5.4)	0.17
osseux	0	1 (6.7)	1 (1.8)	0.26
multi-sites***	10 (25)	8 (53.3)	18 (32.7)	0.06

***correspondant à une bactériémie de porte d'entrée connue associé à une ou plusieurs localisations secondaires



III.3. Analyse comparative

On ne retrouve pas de différence significative de mortalité imputable à l'infection entre les deux groupes ($p=0.07$) malgré la surmortalité dans le groupe hyper mucoïde (15% Kp C vs 46.7% Kp Hm).

Il existe une différence statistiquement significative pour les durées d'hospitalisation totale qui sont en moyenne de 50.7 jours dans le groupe *Klebsiella* classique contre 73.5 jours dans le groupe *Klebsiella* mucoïde ($p=0.04$). Il n'existe pas de différence entre les durées d'hospitalisation en réanimation (30.5 jours vs 20.5 jours, $p=0.25$), ou au niveau des scores IGS 2 à 48h de la prise en charge réanimatoire (54.1 vs 63.9, $p=0.28$). Il n'y a pas non plus de différence de gravité clinique au niveau des systèmes hémodynamiques et respiratoires ou en nombre moyen de défaillances d'organes. Pour les paramètres biologiques, on retrouve une différence significative avec une surreprésentation des thrombopénies dans le groupe Kp mucoïde (17.5% vs 46.7%, $p=0.04$). Il n'y a pas de différence pour tous les autres paramètres biologiques. Ces résultats sont exposés dans le tableau IV.

Tableau IV Résumé des principaux résultats de l'étude *Klebsiella pneumoniae* des bactériémies string test négatif (KpC*) versus string test positif (Kp hm**) en Nouvelle Calédonie entre 2013 et 2015

Variable	KPc*	KP hm**	Total n(%)	p
	n=40	n=15	n=55	
Décès global	15 (37.5)	8 (53.3)	23 (41.8)	0.30
Décès attribué à l'infection	6 (15)	7 (46.7)	13 (23.6)	0.07
Prise en charge réanimatoire	21 (52.5)	7 (46.7)	28 (50.9)	
Hospitalisation totale				
moyenne (+/-écart-type)	50.7 (±62.9)	73.5(±214.8)	56.9(±122.2)	0.04°
Extrêmes	1 - 317	1 - 847	1 - 847	
Médiane	26.5	11	22	
Interquartile	7-130	1- 45	5 - 43.5	
Hospitalisation en réanimation				
moyenne (+/-écart-type)	30.5 (±30.1)	20.3 (±26.4)	27.9 (±29.1)	0.25°
Extrêmes	2-130	1-69	1-130	
Médiane	29	10	20.5	
Interquartile	7-130	1-45	5-43.5	
Dont score IGS2				
Moyenne (+/-écart-type)	54.1 (±20.8)	63.9 (±22.3)	56.5 (±21.2)	0.28°
Interquartile	38 - 66	42 - 88	40 - 68	
Nombre de défaillance d'organe				
Nb moyen (+/-écart-type)	1.7 (±1.7)	2.6 (±2.13)	1.91 (±1.85)	0.13
Interquartile	0 - 2.5	0 - 4	0 - 3	
<i>Critères de gravité clinique</i>				
remplissage	16 (40)	9 (60)	25 (45.4)	0.23
utilisation d'amine	10 (25)	5 (33.3)	15 (27.3)	0.73
oxygénothérapie (FiO ₂ >50%)	21 (52.5)	9 (60)	30 (54.5)	0.76
ventilation invasive	9 (22.5)	5 (33.3)	14 (25.5)	0.49
<i>Critères de gravité biologique</i>				
PCT >1 ng.l ⁻¹	12 (30)	6 (40)	18/22 (81.82)	1.0
GB >12 G.l ⁻¹ ou <4G.l ⁻¹	24 (60)	11 (73.3)	35/54 (64.8)	0.53
taux plaquettes <100 G.l ⁻¹	7 (17.5)	7 (46.7)	14/54 (25.9)	0.04
CRP >100 mg.l ⁻¹	21 (52.5)	10 (66.7)	31/50 (62)	0.52
lactate artériel >4 mmol.l ⁻¹	5 (12.5)	4 (26.7)	9/23 (39.1)	1.0

°Test de Wilcoxon après que le test de Smirnov-Kolmogorov ait permis de rejeter la normalité de la distribution de l'âge($p<0.001$)

Au niveau des thérapeutiques anti-bactériennes mises en oeuvre, l'antibiothérapie était adaptée dans 81.8% des cas ($p=0.71$). Il n'y a pas de différence significative de prise en charge entre les deux groupes avec en majorité une utilisation dans 52.7% des cas (50% vs



60%, $p=0.56$) d'une beta lactamine associée à un aminoside en première intention (tableau V).

La bi-antibiothérapie était préférée dans 63,6% des cas (60% vs 73.3% $p=0.53$).

Tableau V. Antibiothérapie utilisée lors des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* string test négatif (KPc*) ou positif (KP Hm) en Nouvelle Calédonie entre 2013 et 2015**

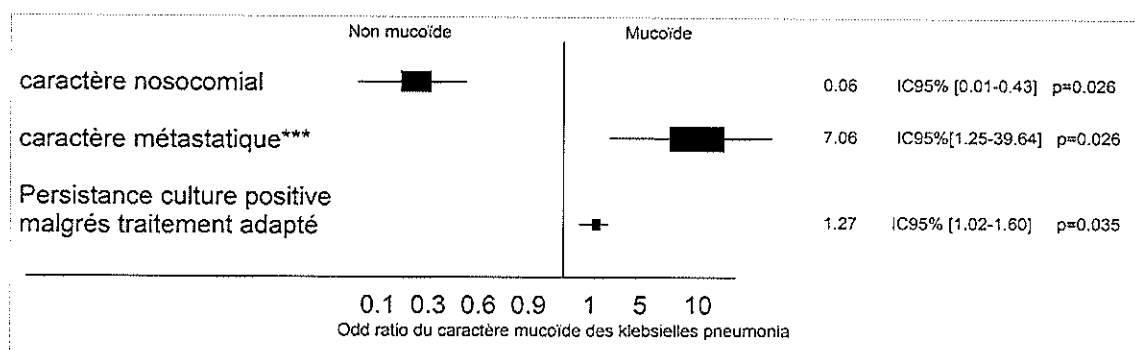
Variable	KPc* (n=40)	KP Hm** (n=15)	Total n=55	p
Classe antibiotique utilisée en 1ère intention				
BêtaLactamine seule	10 (25)	3 (20.0)	13 (23.6)	1.0
Fluoroquinolone seule	2 (5.0)	0	2 (3.6)	1.0
BêtaLactamine + FluoroQ	3 (7.5)	2 (13.3)	5 (9.1)	0.61
Bêta Lactamine + Aminoside	20 (50.0)	9 (60.0)	29 (52.7)	0.56
Autres	5 (12.5)	0	5 (9.1)	0.31
Bi-antibiothérapie initiale	24 (60.0)	11 (73.3)	35 (63.6)	0.53
Antibiothérapie initiale adaptée	32 (80.0)	13 (86.7)	45 (81.8)	0.71
Persistence culture positive malgré ATB adaptés	4 (10)	4 (26.7)	7 (14.5)	0.06

III.4. Analyse multivariée

Les patients atteints par une souche hypermucoïde ont une durée d'hospitalisation plus longue (73.5 jours versus 50.7 jours, $p=0.04$), une persistance plus longue d'hémocultures positives malgré la mise en place d'un traitement adapté (OR 1.41, CI95% 1.0 - 1.96, $p=0.045$) et un nombre de métastases infectieuses plus important (OR 7.06, CI95% 1,25 – 39,64 ; $p=0,026$) (figure 1).

Le caractère majoritairement nosocomial des bactériémies à Klebsielles non mucoïde est également retrouvé en analyse multivariée (72.5% des cas, OR 0.06 [CI 0.01-0.43], $p=0.026$).

Figure 1 - Principaux résultats en analyse multivariée de l'étude *Klebsiella pneumoniae* des bactériémies string test négatif (KPc*) versus string test positif (KP hm) en Nouvelle Calédonie entre 2013 et 2015**



*** atteinte strictement supérieure à 1 site anatomique

Chapitre IV.



DISCUSSION

IV.1. Points forts

Nous avons réussi à mettre en évidence à la fois les propriétés chimiotactiques des KP mucoïdes à provoquer des métastases septiques mais aussi à persister sous traitement antibiotique adapté.

On constate que les infections à KP mucoïde sont certes sensibles aux antibiothérapies classiques mais migrent plus facilement avec un nombre de sites touchés plus important qu'une KP classique. Cette caractéristique est connue et mise en avant dans de nombreuses études menées en région pacifique et Océanie [8]. Ces études montrent des cas nombreux d'abcès hépatiques et d'endophtalmie à KP mucoïde [2, 3] qui commencent aussi à émerger dans les pays occidentaux [9].

En revanche, la persistance de culture positive dans le temps malgré une antibiothérapie adaptée n'a pas été mise en évidence. Ces patients infectés ont des durées d'hospitalisation plus longues et se pose alors la question d'un traitement antibiotique de plus longue durée.

L'autre caractéristique des bactériémies à KP hypermucoïde est qu'elles sont en majorité communautaires. L'étude de Pomakava menée en 2012 [4], montrait le même résultat. Il faut donc rester attentif à ces infections hors établissement de santé qui dans une population aux comorbidités importantes peuvent se révéler graves et difficiles à éradiquer.

IV.2. Limites de l'étude

On retrouve dans la littérature de nombreuses descriptions de cas cliniques d'infections à KP hypermucoïde mais aucune étude à notre connaissance n'a comparé les critères de gravité clinique des patients atteints d'infections à *Klebsiella* hypermucoïde par rapport à des patients infectés par des souches classiques non mucoïdes.

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une surmortalité dans le groupe hypermucoïde qui était pourtant une des hypothèses initiales. Cette absence de différence significative est en grande partie liée au manque d'effectif global de l'étude. Malgré l'inclusion d'une très grande partie des bactériémies à KP du territoire (80%) sur trois ans, notre cohorte reste petite du fait de la taille réduite d'un territoire de 269 000 habitants [10].

Cette absence de significativité peut être aussi en lien avec la non-prise en compte des décès après sortie d'hospitalisation. Nous avons sûrement sous-estimé les décès liés à l'état septique et à ses conséquences. En effet, il est difficile d'établir un lien direct entre décès et infection à KP. C'est pour cette raison que nous avons pris soin de faire relire systématiquement tous les dossiers de soins par une personne indépendante.

De plus, les bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* communautaires ou nosocomiales représentent des infections sévères pour lesquelles la réanimation est nécessaire dans la moitié des cas chez des patients présentant des scores de gravité élevés. Cette sévérité clinique explique aussi qu'aucune différence en terme de mortalité ne soit mise en évidence dans les groupes KP hypermucoïde et KP classique.

D'autre part, il existe un autre biais possible par la comparaison des caractéristiques mucoïdes ou non d'infections à la fois communautaires et nosocomiales. En effet, seulement 33.4% des infections à KP hyper mucoïde étaient d'origine nosocomiale contre 72.5% des



infections à KP classiques. De précédentes études ont montré la surmortalité des bactériémies à KP d'origine nosocomiales[11,12]. Une fois encore, ce biais a pu sous estimer la mortalité des bactériémies à KP hyper mucoïde, puisqu'elles ont été comparées à des bactériémies majoritairement nosocomiales. Le faible effectif de bactériémie à KP communautaires (n=21) ne permettait pas d'effectuer cette comparaison de manière satisfaisante.

IV.3. Prévalence des infections à KP en Calédonie

Nous avons une prévalence de bactériémies KP hypermucoïde de 27.3% sur l'ensemble des bactériémies à KP ce qui est comparable aux études sur le sujet dans les régions pacifique ou océanienne [13,14].

Les populations mélanésiennes, wallisiennes et asiatiques représentent respectivement 39.1%, 8.2% et 2.7% de la population de l'île [9]. L'échantillon montre une surreprésentation des ethnies mélanésiennes (69.7%). Il s'agit des mêmes proportions retrouvées sur une étude menée en 2013 sur le territoire calédonien et qui conforte nos résultats (respectivement 48% mélanésien, 7% asiatique, 45% autres ethnies).

Le design de l'étude ne permet pas de l'affirmer mais il pourrait s'agir d'une susceptibilité des populations mélanésiennes aux infections à *Klebsiella pneumoniae* qu'elles soient mucoïdes ou non.

De même nous n'avons pas mis en évidence de facteur de risque ou facteur protecteur. Classiquement retrouvés dans la littérature, le diabète, l'insuffisance rénale sévère ne sont pas ressortis de manière significativement plus importante dans le groupe mucoïde.

En Nouvelle Calédonie, la prévalence élevée de l'insuffisance rénale et du diabète peut expliquer l'absence de différence entre les groupe mucoïde et non mucoïde.

La prévalence du diabète atteint 8.9% selon l'agence sanitaire et sociale (ASS) du territoire ce qui est 2 fois supérieur à la métropole. De la même manière, l'obésité est en forte augmentation et représente 37.7% de la population du territoire (14.7% en France métropolitaine) . Pour les insuffisants rénaux sévères, pré-terminaux, ou dialysés, le taux de prévalence brut en Nouvelle-Calédonie et à Wallis et Futuna est parmi les plus élevés au monde, au troisième rang derrière Taiwan et le Japon, bien loin devant la France métropolitaine [15]

Les autres comorbidités évoquées dans notre étude sont en effectif limité ce qui nuit à la qualité de l'analyse par manque de puissance.

Nous avons aussi fait le choix de rechercher une prise d'aspirine chronique car ce facteur a été décrit dans l'étude de Lee comme protecteur à des concentrations de 300 µg/ml [16]. Ce facteur protecteur débattu dans la littérature n'a pas pu être mis en avant. Cela peut s'expliquer par le manque d'effectif global de l'étude mais aussi du fait de la faible compliance thérapeutique des populations mélanésiennes. L'analyse de la concentration sanguine d'acide salicylique aurait permis d'éviter ce biais mais elle n'était pas réalisable dans notre étude observationnelle.



IV.4. Méthode d'inclusion

Nous avons inclus uniquement les bactériémies. Il s'agit d'un critère simple et standardisé. Il s'agissait de prendre successivement toutes les bactériémies sur la période 2013 à 2015 sans aucun critère d'exclusion ce qui est un critère de qualité. Dans notre étude, les bactériémies sont représentatives de l'ensemble de la population du territoire sur la période donnée. En effet, la majorité des analyses bactériologiques (80%) sont réalisées par le laboratoire du CHT.

A titre d'exemple, entre 2013 et 2015, 12 000 hémocultures ont été traitées par le laboratoire du CHT (55 bactériémies à KP). Dans ce même temps, sur les 19 laboratoires que compte le territoire, 854 hémocultures (6 bactériémies à KP) étaient traitées sur Koumac, 457 (3 bactériémies à KP) sur Poindimié et 2410 (3 bactériémies KP) pour l'association de laboratoire privée en charge du reste du territoire.

De plus, le CHT est le seul centre de référence avec une réanimation de l'ensemble de la Calédonie mais aussi des patients venant de Wallis et Futuna.

Les résultats proposés ne sont pas exhaustifs mais très représentatifs du territoire calédonien.

IV.5. Phénotype versus génotype

Nous avons pris parti de comparer des caractéristiques phénotypiques et cela alors que nous connaissions les caractéristiques génotypiques de chaque klebsielle.

Il existe des déterminants capsulaires reconnus comme mucoïde K1 et K2 [17] très représentés dans notre groupe KPHM. D'autres sérotypes de KP, peu décrits dans la littérature, se sont aussi révélés être mucoïde au string test et avaient des caractéristiques phénotypiques similaires. Selon cette autre étude menée en 2008 par Yu, le caractère hypermucoïde est aussi associé à plusieurs déterminants, *mpA* (regulator of mucoid phenotype), *aerobactin* (siderophore), *kfu* (système d'absorption du fer), *allS* (associé au métabolisme de l'allantoïne), qu'il faut prendre en compte en plus du génotype capsulaire K1 K2 [7]. Il nous a donc paru intéressant de se fier au string test comme marqueur du caractère mucoïde. Il s'agit d'un test biologique fiable, peu coûteux et facilement accessible en pratique clinique. Il est à lui seul un bon marqueur du caractère mucoïde car sa caractéristique propre est de mettre en avant la viscosité de la KP.

D'autant plus que nous n'avons, en pratique clinique quotidienne, pas accès aux résultats génotypiques.



Chapitre V.



CONCLUSION

Les bactériémies à *KPHM* représentent la majorité des infections à KP communautaires en Nouvelle Calédonie et sont associées à une durée d'hospitalisation plus longue et une persistance des hémocultures malgré la mise en place d'un traitement adapté. Le string test reste une solution fiable et efficace pour mettre en évidence les caractéristiques phénotypiques de ces bactéries hyper mucoïdes. Les bactériémies à KP qu'elles soient communautaires ou nosocomiales représentent des infections sévères pour lesquelles la réanimation est nécessaire dans la moitié des cas chez des patients présentant des scores de gravité élevés. Cette sévérité clinique explique probablement qu'aucune différence en terme de mortalité ne soit mise en évidence dans les groupes *KPHM* et *KPNH*. On peut cependant penser que la tendance à la surmortalité dans le groupe *KPHM* n'est pas significative du fait de la taille insuffisante de l'échantillon.

De part leur caractère persistant et métastatique, les bactériémies à *KPHM* doivent être considérées comme sévères et bénéficier d'une surveillance accrue, une antibiothérapie prolongée doit être discutée.



Références bibliographiques

1. Montgomerie JZ. Epidemiology of Klebsiella and hospital-associated infections. *Rev Infect Dis.* 1979 Oct;1(5):736–53.
2. Siu, L.K., Yeh, K.-M., Lin, J.-C., Fung, C.-P., Chang, F.-Y., 2012. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 12, 881–887. doi:10.1016/S1473-3099(12)70205-0
3. Kashani, A.H., Elliott, D., 2013. The emergence of Klebsiella pneumoniae endogenous endophthalmitis in the USA: Basic and clinical advances. *ResearchGate* 3, 28. doi:10.1186/1869-5760-3-28
4. Pomakova DK, Hsiao C-B, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Keynan Y, et al. Clinical and phenotypic differences between classic and hypervirulent Klebsiella pneumonia: an emerging and under-recognized pathogenic variant. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun;31(6):981–9.
5. Melot, B., Colot, J., Guerrier, G., 2015. Bacteremic community-acquired infections due to Klebsiella pneumoniae: clinical and microbiological presentation in New Caledonia, 2008–2013. *International Journal of Infectious Diseases* 41, 29–31. doi:10.1016/j.ijid.2015.10.013
6. Colot, J. &all. Hypervirulent Klebsiella pneumonia : emerging infection in New Caledonia, 2016. Pré-publication de l'institut pasteur de Nouvelle-Calédonie. Disponible sur www.institutpasteur.nc
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
8. Shon AS, Bajwa RPS, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae. *Virulence.* 2013 Feb 15;4(2):107–18.
9. Merlet A, Cazanave C, Dutronc H, Barbeyrac B de, Brisse S, Dupon M. Primary liver abscess due to CC23-K1 virulent clone of Klebsiella pneumoniae in France. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012 Sep 1;18(9):E338–9.
10. ISEE - Recensement [WWW Document], n.d. URL <http://www.isee.nc/population/recensement> (accessed 1.29.17).
11. Wu H-S, Wang F-D, Tseng C-P, Wu T-H, Lin Y-T, Fung C-P. Characteristics of healthcare-associated and community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia in Taiwan. *J Infect.* 2012 Feb;64(2):162–8
12. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of Klebsiella pneumoniae bacteremia. *Am J Med* 2009;122:866e73
13. Yu W-L, Ko W-C, Cheng K-C, Lee C-C, Lai C-C, Chuang Y-C. Comparison of prevalence of virulence factors for Klebsiella pneumoniae liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Sep;62(1):1–6
14. Lin Y-T, Jeng Y-Y, Chen T-L, Fung C-P. Bacteremic community-acquired pneumonia due to Klebsiella pneumoniae: Clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. *BMC Infect Dis.* 2010 Oct 25;10:307.



15. Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie [Internet]. [cited 2017 Apr 6]. Available from: <http://www.ass.nc/>
16. Lee C-H, Su L-H, Liu J-W, Chang C-C, Chen R-F, Yang K-D. Aspirin enhances opsonophagocytosis and is associated to a lower risk for *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 30;14:47.
17. Yeh K-M, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung C-P, Lin J-C, et al. Capsular Serotype K1 or K2, Rather than magA and rmpA, Is a Major Virulence Determinant for *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess in Singapore and Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007 Feb 1;45(2):466–71.



Annexes

Annexe 1. Définition des comorbidités	22
Annexe 2. Définitions des critères de gravité clinique et biologique	23
Annexe 3. "Spéciale" Décodeur du chirurgien	24



Annexe 1. Définitions des comorbidités

Diabète (selon les recommandations de l'OMS [1])

Le diabète sera défini comme comorbidité si la glycémie à jeun est supérieur ou égale à 1,26gr.l⁻¹ (à 2 reprises), seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique (rétinopathie) ou si la glycémie aléatoire est supérieur ou égale à 2gr.l⁻¹ avec des signes cliniques d'hyperglycémie et cela établi avant la prise en charge en hospitalisation durant le sepsis à klebsielle pneumoniae.

Un diabète sera dit déséquilibré pour une valeur de HbA1c strictement supérieur à 6.5%

Obésité selon critère OMS [2] sera défini par un indice de masse corporelle égale ou supérieur à 30kg.m⁻²

Insuffisance rénale chronique (IRC) sévère ou terminale :Elle sera définie par un débit de filtration glomérulaire avant hospitalisation connue et strictement inférieure à 30ml/min/1.73m². La méthode de dosage de la créatininémie étant une méthode enzymatique traçable IDMS, la créatininémie exprimée en µmol/L . La méthode de calcul utilisée fait référence à l'équation CKD-EPI[3], validation faite par la société française de néphrologie disponible directement par leur site (<http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>)

Les patients dialysés seront considérés au même titre que les IRC sévères.

Cancer solide par opposition au hémopathie néoplasique. Sera étiqueté "cancer solide" toutes personnes ayant été diagnostiquées atteintes d'un cancer confirmé à l'anatomopathologie , non traité ou en cours de traitement durant la durée de l'étude.

Pathologies chroniques du foie: elles seront considérées selon la classification internationale des maladies strictement associées au foie [4]

Toutes affections alcooliques ou toxiques du foie, cirrhose ou fibrose diagnostiquées quelque soit l'étiologie, maladie inflammatoire du foie, syndrome hépato rénal ou hypertension portale, ont été considérées comme atteinte chronique du foie.

Déficits Immunitaires - ont été défini selon la société française d'immunologie [5]

Tout patient porteur d'un déficit de l'immunité qu'ils soient acquis ou primitifs sera considéré dans cette catégorie de comorbidité.

Seront considérés comme déficit de l'immunité : (liste non exhaustive)

Pour les déficits primitifs à prédominance humorale (les A γ globulinémie liée au sexe maladie de Bruton, les hypogammaglobulinémies communes d'expression variable, les déficits sélectifs en immunoglobulines)

Seront considérés comme déficit de l'immunité à prédominance cellulaire (les microdélétions 22q11(syndrome de Digeorge, le syndrome de Hong et Good, le syndrome de Nezelof, le déficit en purine nucléoside phosphorylase , les déficits isolés en Lymphocytes T).

Les déficits combinés seront aussi considérés dans comme comorbidité associés à une majoration du risque infectieux (Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase, le syndrome des lymphocytes dénudés, amégacaryocytose congénitale avec anomalie du développement des lignées T et B, le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie Téléangiectasie)

De même que les déficits en protéines du complément, les déficits de l'activité du macrophage et du polynucléaire (la granulomatose septique, le déficit en myéloperoxydase, le syndrome de Chediak Higashi, le dysfonctionnement de l'actine, le Syndrome de Shwachman).

Pour les déficits immunitaires acquis : Toutes situations cliniques susceptibles d'être responsables d'un déficit immunitaire seront étudiées en considérant que le tableau aiguë lié à l'état septique ne sera pas pris en compte.

Seront considérées comme pathologies associées à un déficit immunitaire (le SIDA, les thymomes, les hypoplasies thymiques, les hémopathies malignes, les leucémies aiguës, les leucémies lymphoïdes chroniques , les lymphomes malins, les myélomes multiples, la maladie de Waldenström, la sarcoïdose)

Seront aussi associé à la comorbidité "déficits immunitaires" , les déficits immunitaires iatrogènes (corticothérapie pour des doses journalières supérieur à équivalents), les traitements du cancer (radiothérapie, chimiothérapie), les traitement



immunosuppresseurs (entre autres :les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de mtor,les antimétabolites, les alkylants).

HypoAlbuminémie considérée pour un seuil significatif de gravité à 20gr/l. Il correspond au seuil établi par la société française d'immunologie pour lequel un déficit immunitaire est susceptible d'apparaître. [5]

Référence bibliographique pour l'annexe n°1

- [1] Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.
- [2]Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- [3] Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration, Levey, 2009
- [4] ICD-10 - chap XI-K70-K77- World Health Organization (version 2016)
- [5] Hématologie N. Ifrah,J-Y.Cahn- p90-p113 ,société française d'hématologie ,2014



Annexe 2. Définitions des critères de gravité clinique et biologique

Critères de gravité clinique

Défaillance d'organe défini comme il suit (une seule suffit) : [1]

- Au niveau hémodynamique TAS < 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base) ou moyenne < 65 mmHg (ou PA diastolique < 40 mmHg)
 - Au niveau respiratoire Fréquence respiratoire supérieur à 20/min, PaO₂/FIO₂ inférieur à 300 pour l'adulte, FIO₂ supérieur à 50% pour SpO₂ supérieur à 92%,
 - Au niveau rénale une créatininémie supérieur 176 mmol/l pour l'adulte ,ou supérieur à deux fois normale ou oligurie inférieure à 0.5ml/kg pendant 3h chez l'enfant
- A noter que dysfonction rénale est, au moins initialement et en général, en rapport avec l'hypoperfusion (donc redondante avec la dysfonction cardio-vasculaire). Il nous a semblait pertinent de s'assurer d'une absence de reprise de diurèse une fois la stabilisation hémodynamique obtenue, avant de retenir cette dysfonction,
- Au niveau neurologique par un score glasgow inférieur à 13 chez l'adulte et inférieur à 11 chez l'enfant.
 - Au niveau hépatique un INR supérieur 1,5 (Adulte) ou supérieur à 2 (Enfant) , un TP inférieur à 50% , une bilirubine supérieur 78 mmol/l ,des transaminases supérieur à deux fois la normale.
 - Au niveau hématologique une thrombopénie avec chiffre de plaquettes inférieur 80 Giga/L ou baisse de 50 % par rapport aux chiffres des 3 jours précédents

Critères de gravité biologique

Seront défini selon la société française de réanimation de langue française [2,3,4]

Leucocyte - le seuil de <4G/l ou >12G/l

PCT - le seuil de 1ngr/l est retenu au cours de l'infection à KP. Le taux de CRP retenu sera celui le plus haut dans les première 24h à partir du diagnostic fait de bactériémie positive à KP.

CRP - le seuil de 100mgr/ml est retenu au cours de l'infection à KP. Le taux de CRP retenu sera celui le plus haut dans les première 24h à partir du diagnostic fait de bactériémie positive à KP.

Plaquette - seuil de 100G.l pour une thrombopénie significative. Le taux de plaquettes sera relevé au moment le plus proche de l'apparition de la positivité de la bactériémie à KP

Lactate - seuil de 4mmol/l est retenu pour une hyperlactatémie significative

L'élévation de la lactatémie est le marqueur le plus précoce et le plus sensible d'hypo perfusion tissulaire.L'obtention d'une lactatémie est un des 4 critères majeurs de la prise en charge du sepsis sévère [5].



Critère gravité COMPOSITE

Score IGS 2 - score composite permettant une évaluation de la mortalité prédite en réanimation [5] Nous avons considéré dans le calcul les valeurs les plus anormales observées pendant les 24 premières heures de l'hospitalisation et respecter les bornes pour chaque classe. Le mode de calcul de chaque item est précisé ci dessous[6,7]

Age : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.

Pression artérielle systolique : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.

Température centrale : Tenir compte de la température la plus élevée.

PaO₂/FiO₂ : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Diurèse : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).

Urée sanguine : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.

Globules blancs : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

Kaliémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Natrémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie : Prendre la valeur la plus basse en mEq/L.

Bilirubine : Prendre la valeur la plus haute en micromol/L ou mg/L (uniquement chez les patients ictériques).

Score de Glasgow : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Type d'admission

- **Malade chirurgical**: malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation
- **Malade chirurgical non programmé**: malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention
- **Malade chirurgical programmé**: malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
- **Malade médical**: malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

Pathologie

- **Sida**: malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
 - **Maladie hématologique maligne**: lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
 - **Cancer métastatique** : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode
-

Référence bibliographique pour l'annexe 2 :

- [1] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985;202:685-93
- [2] J. R. Le Gall and P. Metnitz, "Quels scores pronostiques dans le sepsis ?," *Réanimation*, vol. 11, no. 3, pp. 178-185, May 2002.
- [3] Castelli, Gian Paolo, Claudio Pognani, Massimo Cita, and Rolando Paladini. "Procalcitonin as a Prognostic and Diagnostic Tool for Septic Complications after Major Trauma." *Critical Care Medicine* 37, no. 6 (June 2009): 1845-49. doi:10.1097/CCM.0b013e31819ffd5b.
- [4] Luzzani, Aldo, Enrico Polati, Romolo Dorizzi, Alessio Rungatscher, Raffaella Pavan, and Alberto Merlini. "Comparison of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Markers of Sepsis." *Critical Care Medicine* 31, no. 6 (June 2003): 1737-41. doi:10.1097/01.CCM.0000063440.19188.ED
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637
- [6] Le Gall JR et coll. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270: 2957-2963
- [7] Aegerter Ph, Auvert B, Buonamico G, Sznajder M, Beauchet B, Guidet B, Le Gall JR et CUB-REA. Mise en œuvre et évaluation d'une base de données commune aux services de réanimation d'Ile-de-France. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1998, 46 : 226-237.



De la notion du détail :

« C'est bien à droite c'est ça ? »

« D'ailleurs, vous avez fait la checklist ? »

« On peut monter la table ? Stop. Baissez un peu. Stop. »

« Comment ça on a pas la bonne boîte ? Tant pis. »

« Au fait, j'ai fait des rayons. » « Au fait, j'ai incisé. » « Au fait, j'ai insufflé. » « Au fait, j'ai infiltré. »

« Au fait, j'ai fait une plaie de l'artère pulmonaire.

« Elle dort la grosse là ? Ah c'est de l'ALR ? »

« Vous pouvez m'afficher le scanner sur l'écran s'il vous plait ? Je suis déjà en stérile. »

« C'est une dame ? »

Du temps chirurgical relatif :

« On peut faire ça dans la salle d'à côté non ? C'est rapide. »

« On peut faire descendre le suivant, je termine dans 5 minutes M.AX.I.M.U.M »

« J'ai que 9 compresses dans le champ. Faut ré-ouvrir. »

« Le suivant ? 5 minutes peau-à-peau. »

« Je suis dispo. Maintenant. »

« J'ai rajouté une suspicion de péritonite à la fin du programme. »

« Sinon on le fait sur la garde au pire »

« Je le fais entre deux consults. »



Table des matières

INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODES	12
Sélection des patients	13
Recueil des données et définitions	13
Procédure du laboratoire de bactériologie	13
Analyse statistique	14
RESULTATS	14
Caractéristiques des patients	15
Caractéristiques des infections	15
Analyse comparative	17
Analyse multivariée	18
DISCUSSION	18
Points forts	19
Limites de l'étude	19
Prévalence des infections à KP en Calédonie	20
Méthode d'inclusion	20
Phénotype versus génotype	21
CONCLUSION	21



Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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. Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort. Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque



Caractère mucoïde de klebsielle pneumonia : Un critère de sévérité clinique ?

Depuis les années 1980 a émergé en Asie un phénotype particulier de *Klebsielle Pneumoniae* (KP) dit hypermucoïde responsable de bactériémies compliquées de localisations septiques multiples (foie, SNC, muscles). En Nouvelle Calédonie où KP est une cause majeure d'infection, un tiers des souches responsables de bactériémies présentent ce phénotype(2). L'objectif de cette étude était de comparer la sévérité clinique des patients atteints de bactériémie communautaires et nosocomiales à KP en fonction de leur caractère hypermucoïde (KPHM) ou non (KPNH). Étude rétrospective observationnelle incluant successivement tous les patients présentant une bactériémie à KP sur la période allant de mai 2013 à mars 2015 au centre hospitalier territorial de Nouvelle Calédonie. Le caractère hypermucoïde des souches a été défini par l'utilisation du «string test» suivi d'une analyse moléculaire pour déterminer le sérotype capsulaire. Après double saisie et anonymisation des données, une analyse bi et multivariée selon la nature mucoïde ou non de la souche de KP et des caractéristiques clinico-biologiques des patients durant leur hospitalisation ont été réalisés. Cinquante cinq patients bactériémiques ont été inclus dans l'étude, 27 % des souches isolées sont hyper mucoïdes. Les populations infectées sont comparables et présentent dans les deux groupes une incidence élevée de diabète (43.6%). Les souches hypermucoïdes sont responsables de deux tiers des infections communautaires alors que le profil non mucoïdes se retrouve majoritairement dans les infections nosocomiales (72.5% vs 33.4%, $p=0.01$). Le taux d'hospitalisation en réanimation est élevé (KPHM 46.7%, KPNH 52.5%) avec un score IGS2 moyen (KPNH 54.1 (± 20.8) KPHM 63.9 (± 22.3) $p=0.28$) important sans différence entre les deux groupes. Il n'y pas de différence significative en terme de mortalité (KPHM 46.7% vs KPNH 15%, $p=0.07$) mais les patients atteints par une souche KPHM ont une durée d'hospitalisation plus longue (73.5 jours versus 50.7 jours, $p=0.04$), une persistance plus longue d'hémocultures positives malgré la mise en place d'un traitement adapté (OR 1.41, CI95% 1.0-1.96, $p=0.045$) et un nombre de métastases infectieuses plus important (OR 7.06 ; CI95% 1,25 – 39,64 ; $p=0,026$). Les bactériémies à KP communautaires ou nosocomiales représentent des infections sévères pour lesquelles la réanimation est nécessaire dans la moitié des cas chez des patients présentant des scores de gravité élevés. Ceci explique probablement qu'aucune différence en terme de mortalité ne soit mise en évidence dans les deux groupes. On peut cependant penser que la tendance à la surmortalité dans le groupe KPHM n'est pas significative du fait de la taille insuffisante de l'échantillon. De part leur caractère persistant et métastatique, les bactériémies à KPHM doivent être considérées comme sévères et bénéficier d'une surveillance accrue, une antibiothérapie prolongée doit être discutée.

Mots-clés : [klebsielle pneumoniae hypermucoïde, hypervirulente, bactériémie, sévérité clinique, réanimation]

Mucoid Capsular Character of Klebsiella Pneumoniae : Factor of Severity?

Since the 1980s, a particular phenotype of *Klebsiella Pneumoniae* (KP) has emerged in Asia, known as hypermucosal, which is responsible for complicated bacteremia of multiple septic sites (liver, CNS, muscles). In New Caledonia, KP is a major cause of infection, about one third of the strains responsible for bacteremia have this phenotype. The objective of this study was to compare the clinical severity of patients with community and nosocomial bacteraemia with KP according to their hypermucosal (KPHM) or non-KPHH character. This an observational retrospective study including successively all patients with bacteremia at KP during the period from May 2013 to March 2015 at the territorial hospital of New Caledonia. The hypermucoid character of the strains was defined by the use of the string test followed by molecular analysis to determine the capsular serotype. After a double seizure and anonymization of the data, a bi- and multivariate analysis was carried out according to the mucoid nature or not of the KP strain and the clinico-biological characteristics of the patients during their hospitalization. Fifty-five bacteremic patients were included in the study, 27% of the strains isolated were hyper mucoids. Infected populations are comparable and have a high incidence of diabetes in both groups (43.6%). Hypermucoid strains accounted for two thirds of community infections whereas the non-mucoid profile was predominantly found in nosocomial infections (72.5% vs 33.4%, $p=0.01$). The rate of hospitalization in intensive care units is high (KPHM 46.7%, KPNH 52.5%) with an average IGS2 score (KPHM 54.1 (± 20.8) KPHM 63.9 (± 22.3) $p=0.28$) without any difference between the two groups. There was no significant difference in mortality (KPHM 46.7% vs KPNH 15%, $p=0.07$) but patients with a KPHM strain had a longer hospital stay (73.5 days versus 50.7 days, $p=$ (OR 1.41, CI 95% 1.0-1.96, $p=0.045$), a higher number of infectious metastases (OR 7.06, CI 95% 1), and a longer persistence of positive blood cultures despite the implementation of a suitable treatment, 25-39.64, $p=0.026$). Community-acquired or nosocomial KP bacteraemias represent severe infections where resuscitation is required in half the cases in patients with high gravity scores. This probably explains why there is no difference in mortality between the two groups. However, it can be assumed that the trend of excess mortality in the KPHM group is not significant due to insufficient sample size. Due to their persistent and metastatic nature, bacteremia with KPHM should be considered severe and should be closely monitored. Prolonged antibiotic therapy should be discussed.

Keywords : [klebsiella pneumonia hypermucosis, hypervirulence, bacteriemia, clinical severity, intensive care]

