


# Un train peut-il en cacher un autre?

## Une infection à *Serratia marcescens* associée à une transfusion: une coïncidence?

Sara Cereghetti<sup>a</sup>, Loredana Pizzi Bosman<sup>b</sup>, Stéphane Emonet<sup>c</sup>, Jean-Luc Reny<sup>a</sup>, Gesuele Renzi<sup>d</sup>, Abdessalam Cherkaoui<sup>d</sup>, Jacques Schrenzel<sup>c, d</sup>, Anne Iten<sup>a, e</sup>, Alexandra Calmy<sup>c</sup>

Le diagnostic d'infection liée à une transfusion est posé lorsque les critères suivants sont présents: identification d'une infection nouvelle apparue suite à une transfusion, sans autre source d'infection décelée [1]. Ces infections peuvent être d'origine virale, bactérienne ou parasitaire.

Un effort important a été fait ces 4 dernières décennies afin d'améliorer la sécurité transfusionnelle liée aux contaminations virales des poches sanguines, mais le nombre de contaminations bactériennes est toutefois resté relativement constant [2]. Ces infections bactériennes surviennent rapidement (<24 h) après la transfusion, et constituent une des principales causes de décès rapportés par l'hémovigilance [3].

L'hémovigilance est un système de surveillance qui englobe l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, enregistre et analyse les événements inattendus ou indésirables en relation avec la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) afin d'éviter que des incidents similaires ne se produisent (fig. 1 ). En Suisse, la déclaration à Swissmedic des événements indésirables transfusionnels est une obligation légale depuis 1998 [1].

Plusieurs stratégies sont utilisées afin de réduire ce risque:


- Surveillance et exclusion des donateurs réputés à risque.
- Réduction du risque de contamination du produit: dépistage du donneur, désinfection soignée du site de ponction, déviation des premiers ml de sang et dépistages viraux (HIV, hépatites).
- Préparation du concentré.
- Inactivation des pathogènes (pour les CP).
- Amélioration de la qualité de stockage des produits: contrôle de la température de conservation (4 °C pour les concentrés érythrocytaires [CE], 20–24 °C pour les concentrés plaquettaires [CP]), limitation de la durée de vie (42 jours pour les CE, 5 jours pour les CP et 2 ans pour les plasma frais congelés [PFC]) et leuco-réduction.
- Réduction de l'exposition du receveur par l'optimisation des indications transfusionnelles, critères plus restrictifs pour les seuils de transfusion et utilisation de produits prélevés par apherèse.

Nous présentons le cas d'une infection bactérienne possiblement transmise par un concentré érythrocytaire.

### Présentation du cas

Un patient de 71 ans, polyvasculaire, porteur d'une prothèse mécanique de valve aortique et d'un pacemaker, est admis en 2009 en raison d'une bactériémie sou-

nue à *Streptococcus sanguis* (groupe *mitis*) attribuée à une endocardite de la valve mitrale et traitée par une double antibiothérapie de pénicilline G et gentamicine, relayée par ceftriaxone, pour une durée totale de 6 semaines.

Le 3.2.2011 le patient est hospitalisé aux Hôpitaux Universitaires de Genève en raison d'un accident ischémique transitoire (fig. 2 ). Deux semaines plus tard (J0) on identifie, lors d'un état fébrile associé à des douleurs épigastriques, une *Serratia marcescens* dans 2 paires d'hémocultures, et le patient reçoit dès J0 un traitement de céfépime iv. Après une amélioration transitoire, il présente un nouvel état fébrile à J6 et l'antibiothérapie est modifiée pour du meropénème et de l'amikacine. Un *Pseudomonas aeruginosa* sensible à la céfépime est à ce moment identifié dans 2 paires d'hémocultures. Un foyer infectieux est recherché activement par scanner cérébro-thoraco-abdominal, ultrason abdominal, ultrasons cardiaques (transthoracique et transœsophagien), culture d'urine, examen dentaire avec orthopantomogramme. Aucun foyer primaire, notamment abdominal au vu de la clinique, n'est toutefois mis en évidence et le patient est considéré comme guéri après 15 jours d'antibiothérapie par voie intraveineuse.

Cinq jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, une colonoscopie pratiquée dans le bilan d'une anémie progressive se complique de rectorragies post-résection d'un polype caecal bénin. Dans ce contexte le patient reçoit un CE, et, dès la fin de la transfusion, il développe un état fébrile à 39,1 °C avec frissons. Des hémocultures ainsi que la culture du sang encore contenu dans la poche sanguine sont effectuées et une antibiothérapie à large spectre (imipénème/cilastine + vancomycine) est introduite immédiatement au vu des antécédents du patient. Le diagnostic différentiel se pose alors entre: foyer endovasculaire, cholécystite aiguë, infection nosocomiale autre ou infection bactérienne transmise par la transfusion.

Les hémocultures et la culture du sang de la poche de transfusion sanguine révèlent la présence de *Serratia marcescens*; ces cultures se sont avérées positives respectivement 12 et 5 heures après le prélèvement sanguin.

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>b</sup> Service d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>c</sup> Service des maladies infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>d</sup> Laboratoire de bactériologie, département de médecine génétique et de laboratoire, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>e</sup> Service de prévention et contrôle de l'infection, Hôpitaux Universitaires de Genève

De nouvelles investigations sont entreprises: hémocultures supplémentaires, un ultrason cardiaque et PET-scanner du corps entier qui permettent d'exclure raisonnablement un foyer endovasculaire. Un ultrason et scanner abdominaux révèlent une vésicule biliaire épaissie, feuilletée, alithiasique, avec œdème péri-vésiculaire. Le diagnostic de cholécystite alithiasique est donc retenu par nos collègues chirurgiens viscéraux, sans indication opératoire. L'évolution clinique et biologique du patient est favorable sous antibiothérapie à large spectre (14 jours au total).

En raison d'une succession de bactériémies, dont deux avec un germe apparemment identique (*Serratia marcescens*), mais survenant dans des contextes très différents, nous nous sommes interrogés sur l'origine de cette souche bactérienne. Un génotypage par rep-PCR (DiversiLab, bioMérieux France) (fig. 3) de la souche de

*S. marcescens* retrouvée chez le patient durant son premier épisode bactériémique (souche-7) est effectué, ainsi que celui de la souche retrouvée dans la poche sanguine (souche-3) et dans les hémocultures du patient prises juste après la transfusion (souche-4).

Les résultats démontrent que la souche retrouvée dans les hémocultures du patient post transfusion (souche-4) et celle de la culture de la poche sanguine (souche-3) sont similaires à plus que 96,8%. Par contre, cette souche est complètement différente de celle retrouvée lors du premier épisode de bactériémie (souche-7). De façon intéressante, les souches isolées chez le patient et à partir de la poche sanguine sont génotypiquement très différentes des autres souches de *S. marcescens* isolées au laboratoire de bactériologie des HUG chez d'autres patients (souches 2-5-6), excluant ainsi l'hypothèse d'une transmission nosocomiale.

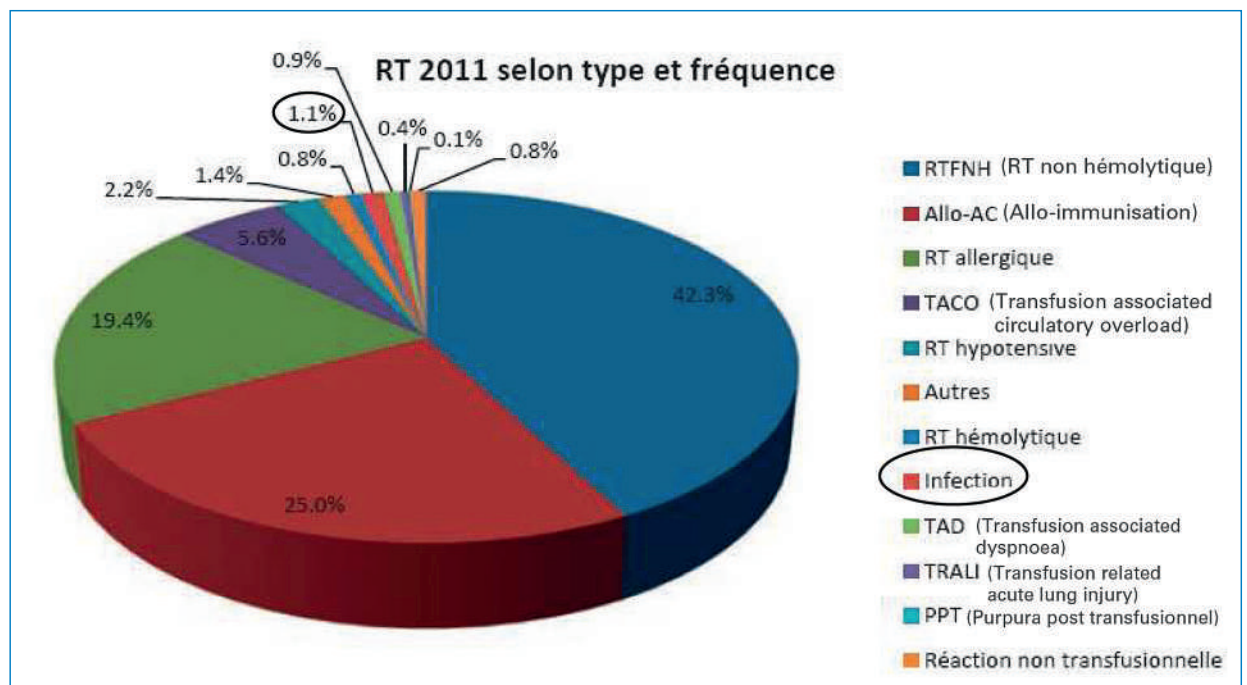


Figure 1 Réactions transfusionnelles en 2011 selon leur type et leur fréquence. (Avec l'accord pour la publication de Swissmedic.)

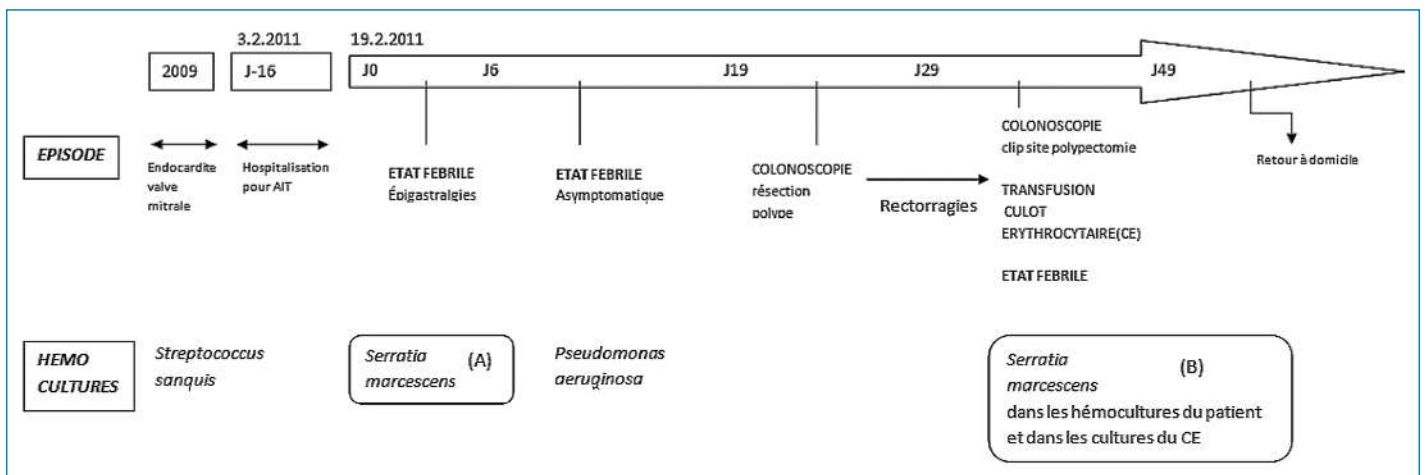


Figure 2 Schéma de l'histoire du cas.

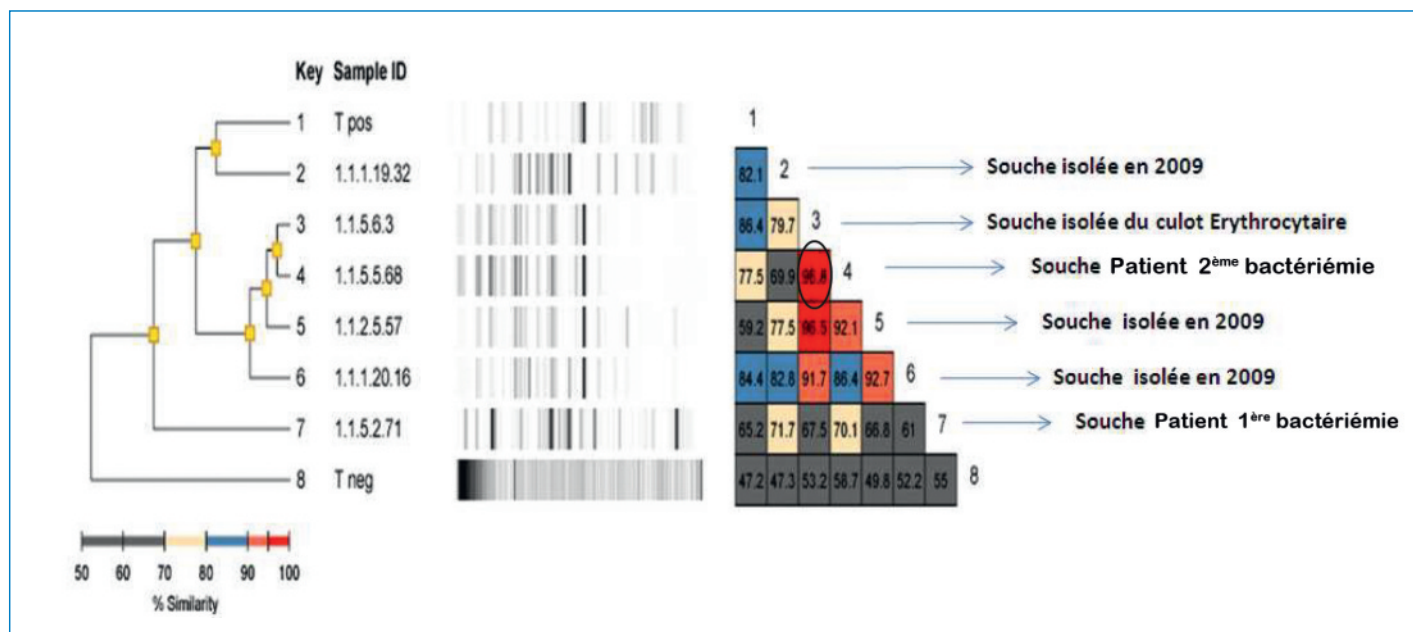


Figure 3

Génotypage de différentes souches de *Serratia marcescens*. Le pourcentage de similarité entre deux souches correspond à la valeur qui se lit à l'intersection de leurs deux colonnes correspondantes. Exemple: la similarité entre la souche du culot érythrocytaire (ID3) et celle de la 2<sup>e</sup> bactériémie du patient (ID4) se lit à l'intersection de la colonne 3 et de la ligne 4: elle est de 96,8%.

(Avec l'accord pour la publication du laboratoire de bactériologie, HUG.)

Tableau 1

Imputabilité d'un événement = analyse du lien de causalité entre l'incident observé et la transfusion effectuée [1].

<b>Non évaluable</b>	Absence de données
<b>Exclue/improbable</b>	La réaction est due avec certitude/forte probabilité à d'autres causes
<b>Possible</b>	La réaction peut être due tant à la transfusion qu'à d'autres causes
<b>Probable</b>	La réaction ne semble pas pouvoir être expliquée par d'autres causes
<b>Certaine</b>	L'enquête démontre que la réaction est due à la transfusion

Nous avons donc établi la haute imputabilité (telle que définie par Swissmedic, tab. 1 ⚡) de la transmission bactérienne par le concentré globulaire, transfusé au 29<sup>e</sup> jour de sa production [1, 4]. Le service d'hémovigilance des HUG a alerté le centre de transfusion de l'hôpital fournisseur du culot érythrocytaire. Les produits issus du même don ont été éliminés du circuit en garantissant la sécurité transfusionnelle des autres receveurs.

## Conclusions

Ce cas clinique démontre clairement que la contamination bactérienne des culots érythrocytaires constitue actuellement un risque transfusionnel toujours présent et que l'imputabilité ne peut être renforcée que par une approche rigoureuse des prélèvements bactériologiques suivi d'investigations microbiologiques poussées.

Le risque de contamination bactérienne d'un concentré érythrocytaire est estimé à 1/500 000 [3, 5]. En Suisse, durant la période 2007–2011, trois infections bacté-

riennes liées à une transfusion érythrocytaire dont le lien de causalité a été considéré comme hautement probable («*high imputability*») ont été déclarées [3]. En ce qui concerne les concentrés plaquettaires, avant l'introduction de l'inactivation des pathogènes, le risque de contamination bactérienne était plus élevé, évalué à 1/11 000 [3, 5]. Ces différences s'expliquent, entre autres, par des conditions de stockage différentes (4 °C pour les CE versus 20–24 °C pour les CP), et par le milieu de conservation des CP (plasma versus solution de conservation pour les CE).

Nous avons rapporté ici le cas de contamination d'un culot érythrocytaire par une *Serratia marcescens*, mais d'autres bactéries pathogènes sont également retrouvées. Si les bactéries à Gram positifs sont responsables de la majorité des contaminations, ce sont les germes à Gram négatifs qui sont à l'origine de la plupart des décès [2].

Au vu de l'importante morbidité secondaire aux contaminations infectieuses des PSL, une nouvelle stratégie en voie d'expansion est celle de l'inactivation des pathogènes, qui devrait idéalement être efficace, simple, économique, sûre et le moins toxique possible sur les composants sanguins.

Actuellement cette méthode est disponible uniquement pour les concentrés plaquettaires et est utilisée dans toute la Suisse depuis l'été 2011. Il s'agit de la méthode *Intercept*<sup>®</sup> (Cereus), qui consiste en l'addition au CP de composants chimiques photosensibilisants (dérivés psoralènes) se liant aux acides nucléiques des pathogènes, liaisons qui deviennent irréversibles après irradiation UVA et empêchent donc leur réplication. Cette méthode n'est pas applicable pour les concentrés érythrocytaires. Cependant plusieurs systèmes sont à l'étude, parmi lesquels signalons le *Mirasol*<sup>®</sup>, qui se base sur l'ajout de

riboflavine (vitamine B<sub>2</sub>) se liant aux acides nucléiques des pathogènes, liaison qui sera activé par des UVB et le système *FRALeS* (*Frangible Anchor Linker*) dans lequel le composant *S-303* s'intercale entre les acides nucléiques des pathogènes et empêche leur réplication via un processus d'alkylation. Des études sont encore en cours [6].

Enfin, il est probable qu'en raison des nombreuses comorbidités des patients certains événements septiques associés à une transfusion ne sont pas reconnus ou restent sous-diagnostiqués. Un train peut donc bel et bien en cacher un autre...

La prise en charge systématique et standardisée de l'événement indésirable, la collaboration entre différents intervenants dans la prise en charge de cette situation, l'analyse génétique des différentes souches, ont permis dans ce cas de confirmer la contamination bactérienne du culot érythrocytaire.

---

#### Correspondance:

Dr Sara Cereghetti  
Service de Médecine Interne Générale  
HUG Hôpitaux Universitaires Genève  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
CH-1211 Genève 14  
[Sara.Cereghetti\[at\]hcuge.ch](mailto:Sara.Cereghetti[at]hcuge.ch)

---

#### Références

- 1 Site Internet Swissmedic: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).
- 2 Brecher M, Hay S. Bacterial Contamination of Blood Components. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:195–204.
- 3 Rüesch R, Jutzi M. Swissmedic, Hémovigilance-Rapport annuel 2011, été 2012:1–28.
- 4 Delbosc A, Lafeuillade B, Petermann R, Eb F, Ounnoughene N. Les infections bactériennes transmises par transfusion avec imputabilité 2 du PSL: analyse rétrospective de la base e-FIT de 2000 à 2007. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2011;18:26–35.
- 5 Blajchman M. Bacterial contamination of cellular blood components: risks, sources and control. *Vox Sang.* 2004;87(Suppl.1):S98–S103.
- 6 Seghatchian J, Hervig J, Putter JS. Effect of pathogen inactivation on the storage lesion in red cells and platelet concentrates. *Transfusion and Apheresis Science.* 2011;45:75–84.