



*Institut Scientifique de la Santé Publique
Service Epidémiologie*

Enquête épidémiologique relative à *ACINETOBACTER BAUMANNII* producteur de BLSE (Type VEB-1) en Belgique



*B. Jans
Prof. Y. Glupczynski
Dr. C. Suetens
Dr. E. Van Cleemput*

Béatrice Jans, Prof. Youri Glupczynski, Dr. Carl Suetens, Dr. Els Van Cleemput
Enquête épidémiologique relative à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE (Type VEB-1) en Belgique.

Epidémiologie, Octobre 2004; Bruxelles (Belgique)

Institut Scientifique de la Santé Publique, ISP/EPI REPORTS N° 2004 – 18

Numéro de dépôt: D/2004/2505/38

Enquête épidémiologique relative à *ACINETOBACTER BAUMANNII* producteur de BLSE (Type VEB-1) en Belgique



Institut Scientifique de la
Santé Publique
14, rue J. Wytsman
1050 – Bruxelles
Belgique
Tel: 02/642.57.36
Fax: 02/642.54.10
E-mail: nsih@iph.fgov.be
<http://www.iph.fgov.be/epidemio/>

Enquête épidémiologique relative à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE (type VEB-1) en Belgique

Béatrice Jans¹, Prof. Youri Glupczynski², Dr. Carl Suetens¹, Dr. Els Van Cleemput¹

¹Institut Scientifique de Santé Publique, Section Epidémiologie, Bruxelles.

²Laboratoire de Référence, Service de Microbiologie, Cliniques Universitaires – UCL, Mont-Godinne.

Introduction :

Acinetobacter baumannii est un bacille à Gram-négatif non-fermentant, présentant souvent une multi-résistance aux antibiotiques (bêta-lactamines incluant les molécules à large spectre telles les pénicillines à large spectre et les céphalosporines de 3ème et 4ème générations, les aminoglycosides et les fluoroquinolones). Ce germe est considéré comme un pathogène opportuniste occasionnellement responsable d'infections nosocomiales sporadiques ou à caractère épidémique. Les infections le plus souvent rencontrées sont les infections pulmonaires en particulier chez les patients intubés et ventilés en réanimation (létalité globale associée de 40- 70%), les septicémies, les infections de plaies et les infections du tractus urinaire.

Sa transmission s'effectue le plus souvent de façon manuportée par l'intermédiaire du personnel soignant ou par aérosolisation à partir de matériel contaminé (p.ex. : humidificateur, matériel de ventilation). Cette bactérie est fréquemment retrouvée en milieu hospitalier dans des milieux aqueux et humides (lavabo, savons, eau distillée, eau des systèmes d'humidification) et elle est également capable de résister à certains désinfectants à base d'ammonium quaternaire et de proliférer dans des flacons de désinfectants. Une autre particularité propre à cette bactérie est sa faculté à survivre de façon prolongée (> 8 j) dans un environnement sec (sols, surfaces, linge, matériel de literie). A la différence d'autres espèces d'*Acinetobacter* qui sont des colonisants habituels de la peau, *A. baumannii* est rarement isolé au niveau cutané, mais il est parfois retrouvé à l'état de portage asymptomatique oro-pharyngé ou rectal chez des patients hospitalisés.

Les infections à *A. baumannii* touchent surtout les patients âgés et immunodéprimés, en particulier ceux qui séjournent de façon prolongée dans des unités de réanimation. Parmi les facteurs de risque, on retrouve habituellement l'exposition à des procédures invasives de longue durée (intubation et ventilation assistée), les interventions chirurgicales et une antibiothérapie préalable.

1. Contexte épidémiologique en France:

- De juillet 2003 à mai 2004 la France¹ connut dans 54 établissements de santé répartis dans 15 départements, 290 cas groupés d'infections ou de colonisations à *A. baumannii* présentant un profil identique de résistance multiple aux antibiotiques et produisant des bêta-lactamases à large spectre (BLSE VEB –1). Seuls l'imipenem et la colistine conservaient une activité vis-à-vis de cette souche.

Pour l'Institut de Veille Sanitaire (IVS), un cas probable était défini comme tout patient infecté ou colonisé depuis avril 2003 par une souche d'*A. baumannii* résistante à toutes les bêta-lactamines et uniquement sensible à l'imipenem et à la colistine.

Les cas certains étaient ceux pour lesquels la production de BLSE de type VEB-1 était confirmée par un centre de référence (T. Naas, P. Nordmann, Service de Bactériologie virologie hygiène, CHU Bichat, Paris).

En décembre 2003, devant l'ampleur du phénomène en France et la proximité frontalière de zones concernées par cette épidémie, l'Institut de Veille Sanitaire Française décidait d'alerter égale-

¹ Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant aux antibiotiques, France, juin 2004. 30 juillet 2004. (<http://www.invs.sante.fr/actualite>)

ment les autorités sanitaires en Belgique. En effet en décembre 2003 les départements concernés par l'épidémie étaient le Nord, le Pas de Calais, l'Aisne, les Ardennes et la Marne. Par la suite, d'autres départements se sont ajoutés à la liste des zones sinistrées.

2. La situation en Belgique:

- Fin 2003, en collaboration avec le professeur Y. Glupczynski du laboratoire de référence (UCL, Mont-Godinne), la section Epidémiologie de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) mettait en place un système de surveillance renforcée dans les hôpitaux et laboratoires belges ayant comme objectif la détection d'infections ou de colonisations à *A. baumannii* présentant un profil de résistance compatible à celui de la souche épidémique française, c.a.d. multirésistance (résistance de haut niveau aux bêta-lactamines à large spectre telles les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, fluoroquinolones, aminoglycosides, cotrimoxazole) avec une sensibilité conservée uniquement aux carbapénèmes et à la colistine) et produisant une BLSE de type VEB-1.

Il fut demandé aux laboratoires hospitaliers d'envoyer au laboratoire de référence à Mont-Godinne, toute souche d'*A. baumannii* isolées chez des patients et présentant des caractéristiques compatibles avec ce phénotype de résistance.

3. Les 2 premiers cas belges confirmés :

- Aucun cas d'isolement d'*A. baumannii* multi-résistant présentant un phénotype de résistance superposable à celui de la souche épidémique présente en France ne fut signalé jusqu'au mois de mars 2004, période à laquelle les deux premiers cas d'infections causées par cette bactérie furent signalés dans deux hôpitaux différents à Tournai. Dans les deux cas, la souche infectante fut rapidement confirmée comme identique à la souche épidémique française (comparaison des profils de résistance, mise en évidence d'une synergie ceftazidime/cefepime et ticarcilline/acide clavulanique sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 µg/ml de cloxacilline, caractérisation d'une BLSE de type VEB-1 (par détermination des points isoélectriques en IEF et par PCR) et typage moléculaire par électrophorèse en champ pulsé).

Dans les deux cas, il s'agissait de deux personnes âgées, résidant dans une même maison de repos (MR) à Tournai :

-Le premier cas était un homme de nationalité belge, âgé de 98 ans. Celui-ci fut hospitalisé le 16 février 2004 dans un hôpital à Tournai pour une cachexie apparue en cours de séjour dans la maison de repos à Tournai où il résidait. Quelques jours plus tard il développait une infection des voies respiratoires et un *Acinetobacter baumannii* ainsi qu'un *Staphylococcus aureus*, résistant à l'oxacilline furent isolés dans les sécrétions bronchiques ainsi que dans une hémoculture prélevée une 1 seule fois (date du prélèvement : 24 février 2004). Suite à la détection du MRSA un isolement en chambre particulière et des mesures complémentaires furent instaurés. Le patient est rapidement décédé sans qu'une relation directe ait pu formellement être démontrée entre la mise en évidence de *A. baumannii* dans les prélèvements et la cause du décès.

- Le second cas, un homme âgé de 84 ans, de nationalité française, a été admis le 17 mars 2004 au service des Soins Intensifs d'un autre hôpital Tournaisien pour une infection respiratoire à *A. baumannii*. Il résidait dans la même maison de repos à Tournai que le cas initial. Son état s'est amélioré sous traitement antibiotique (méropenem et amykacine) et il a pu quitter l'hôpital. Aucune transmission secondaire connue n'a été rapportée au sein des deux hôpitaux ayant hébergé ces patients.

4. Mesures mises en place :

a) Au niveau national :

Information par lettre de toutes les plates-formes régionales d'hygiène hospitalière.

b) Au niveau des hôpitaux aigus :

Information par lettre et mise en alerte des médecins-chefs, des hygiénistes hospitaliers et des microbiologistes des hôpitaux aigus belges.

Il était demandé :

- d'effectuer un dépistage (frottis de gorge et périnée) à l'admission de patients transférés de maisons de repos, de MRS et d'hôpitaux situés dans la zone frontalière française,
- d'appliquer les mesures d'isolement et le respect de précautions standard en cas de patients infectés et/ou colonisés dans un des services de l'établissement,
- de limiter les mouvements internes et les transferts de patients dans d'autres structures,
- de renforcer les procédures de bio-nettoyage des services où des cas seraient identifiés,
- d'avertir les équipes médicales et paramédicales de l'établissement de la circulation de cette souche épidémique dans la région,
- de signaler l'existence de tout nouveau cas à l'ISP,
- d'envoyer les souches d'*A. baumannii* multi-résistant ayant un profil de résistance compatible avec celui de la souche épidémique française au laboratoire de référence à Mont-Godinne.

Une *fiche de déclaration* de nouveaux cas était mise à la disposition des hôpitaux, reprenant des informations :

- d'identification du patient: initiales, âge, sexe, provenance, date et motif d'admission à l'hôpital,
- concernant la souche: date et type du prélèvement, service, prélèvement de dépistage/clinique, phénotype, synergie, référence de la souche,
- cliniques: infection/colonisation, date de l'infection, type d'infection,
- au sujet des antécédents et facteurs favorisants: pathologies chroniques, plaies, hospitalisation-, chirurgie-, antibiothérapie antérieure, immunodépression, dispositifs invasifs,
- à la sortie du patient: date, transfert, décès et date du décès, imputabilité.

c) Au niveau de la maison de repos à Tournai :

Le 1er et 2 avril 2004, la section Epidémiologie de l'Institut de Santé Publique, le laboratoire de référence à Mont-Godinne et l'Inspection Sanitaire de la Communauté française ont mené conjointement une *enquête épidémiologique* et *microbiologique* dans cette maison de repos.

Les médecins traitants des résidents de la maison de repos ont été informés.

Un questionnaire a été rempli et des frottis de la gorge, du creux axillaire et des plis inguinaux ont été prélevés chez chaque résident ayant accepté de participer à l'enquête. Des prélèvements similaires ont également été proposés aux membres du personnel infirmier/soignant.

Le questionnaire complété sur base des informations disponibles dans les dossiers médicaux et infirmiers reprenait les informations suivantes:

- données d'identification : n° d'étude attribué, date de naissance, nationalité, lieu de résidence avant le séjour en MR/MRS, sexe,
- séjour : date d'admission, nom de l'unité, numéro de chambre, nombre de lits dans la chambre,
- degré d'autonomie : mobilité, continence urinaire et fécale, désorientation dans le temps et dans l'espace,
- antibiothérapie endéans les 3 derniers mois : date, produit et durée du traitement,
- hospitalisation endéans les 12 derniers mois : date, durée et motif de l'hospitalisation, nom de l'hôpital et type de service,
- morbidité/ facteurs prédisposants,
- infection/colonisation connue

5. Résultats :

a) La surveillance renforcée dans les hôpitaux et laboratoires belges, laboratoire de référence à Mont-Godinne (23/12/2003 - 30/09/2004) :

Jusqu'à ce jour le laboratoire de référence a reçu 42 souches d'*Acinetobacter baumannii* en provenance de 24 hôpitaux: 13 de la région wallonne, 4 à Bruxelles et 7 en Flandre.

Les critères de sélection pour classer une souche comme possiblement identique à la souche française étaient une multirésistance aux antibiotiques incluant les molécules suivantes:

- une résistance de haut niveau à l'antibiogramme vis-à-vis des antibiotiques suivants: céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération (en particulier ceftazidime ou cefotaxime et cefepime, ciprofloxacine ou ofloxacine, gentamicine, tobramycine, amikacine et cotrimoxazole),
- une résistance de niveau intermédiaire (sensibilité limite) à pipéraciline/tazobactam ou ticarcilline/ac. clavulanique
une sensibilité conservée uniquement aux carbapénèmes (imipenem et meropenem) et à la colistine.

Seules 13 des 42 souches envoyées répondaient à ces critères pré-requis.

Parmi ces 13 souches, 6 ont été confirmées comme productrice de BLSE: par test de synergie entre ticarcilline/clavulanate et ceftazidime ou cefepime sur gélose Mueller-Hinton additionnée de cloxacilline. Les tests moléculaires (détermination des pI en IEF et PCR) ont permis de caractériser ces BLSE en :

- 3 de type VEB-1 chez des résidents de la même maison de repos:
(les 2 cas cliniques décrits ci-dessus et un cas de portage asymptomatique)
- 3 de type PER-1:
(2 cas isolés à partir d'une collection de souches datant de 2003 antérieure à la période d'alerte et 1 cas venant d'un hôpital frontalier).

b) L'enquête épidémiologique et microbiologique dans la maison de repos à Tournai:

L'établissement où séjournèrent les deux cas initiaux est une maison de repos privé (SPRLU) comptant au total 75 lits de maison de repos (MR). La maison de repos héberge 18 résidents déments dans une unité distincte. Dans cette maison, à l'exception de 11 chambres communes (max. 2 personnes/chambre) toutes les chambres comportaient 1 seul lit. La population est majoritairement féminine: 75% de femmes pour 25% d'hommes.

Participation à l'étude et caractéristiques des participants:

La collaboration avec le gestionnaire de l'établissement s'étant avérée relativement difficile, le taux de participation des résidents à l'étude n'était que de **57,3%**.

Tableau 1 : caractéristiques des résidents, participant à l'étude

CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS	N
RÉPONDANTS PARMIS LES RÉSIDENTS (%)	43 (57,3%)
SEXE :	
- FEMMES EN %	79%
- HOMMES %	21%
AGE MOYEN (MIN./MAX.)	82 ans (50/98ans)
DÉMENCE EN %	40%
NATIONALITÉ FRANÇAISE EN %	65%
DURÉE MOYENNE DE SÉJOUR (MAX)	1,9 ans (7 ans)
SÉJOURNEMENT EN CHAMBRE COMMUNE EN %	26%

Chez les résidents atteint de démence, seulement un frottis de la gorge fut prélevé, élément qui aurait pu entraîner une éventuelle sous-estimation du taux de portage.

Les dossiers n'étant pas très détaillés, il n'était pas toujours possible d'obtenir les renseignements au sujet des facteurs de risque de ces résidents. Sans être exhaustif on relève que 6 résidents (14%) avaient été hospitalisés endéans la dernière année et que 3 avaient reçu une cure d'antibiothérapie dans les 3 derniers mois (spiramycine, amoxicilline et cefuroxime).

Parmi le personnel soignant et infirmier, exclusivement féminin, 7 personnes sur 13 (46,7%) ont participé à l'étude.

Résultats:

Acinetobacter baumannii :

Dans les prélèvements effectués le 1er et 2 avril 2004 chez les résidents de cette maison de repos, un seul cas d'isolement d'une souche de *A. baumannii* de type français, confirmé par le laboratoire de référence, a été trouvé (cas n°3). Il s'agissait d'un porteur sain de sexe masculin, âgé de 61 ans et de nationalité française. Celui-ci souffrait d'un cancer généralisé, et était porteur de stomies et présentait également une infection urinaire chronique.

Au total, il y a donc eu trois résidents dans cette maison de repos chez qui une souche de *A. baumannii* a été retrouvée soit à l'état de germe responsable d'infection (cas n°1 et n°2) dans des prélèvements cliniques soit à l'état de portage dans des frottis de dépistage (cas n°3). Les caractéristiques de ces trois cas sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : caractéristiques des résidents infectés ou porteurs d'*Acinetobacter baumannii*

	CAS N°1	CAS N°2	CAS N°3
SEXE	Masculin	Masculin	Masculin
AGE	98 ans	84 ans	61 ans
NATIONALITÉ	Belge	Française	Française
INFEC-TION/PORTAGE	Infection (respiratoire, septicémie)	Infection (respiratoire)	Portage (pli inguinal)
DATE DU PREMIER PRÉLÈVEMENT +	24/02/2004	17/03/2004	2/04/2004
SÉJOUR HÔPITAL/MR FRANÇAIS	Non	Oui (MR)	Oui (hôpital)
ANTIBIOTHÉRAPIE PRÉALABLE	?	Levofloxacin	?

Autres germes résistants:

Accessoirement, d'autres germes multi-résistants ont été détectés dans cette population, notamment 10 cas de portage de *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline (MRSA) ce qui porte le taux de prévalence de MRSA à 23,3% dans la population testée.

Deux résidents (4,7%) étaient par ailleurs porteurs d'*Enterobacter aerogenes* multi-résistants (MREA)

6. Conclusion:

Malgré l'ampleur de l'épidémie d'*A. baumannii* en France, ce germe au profil de multi-résistance particulier ne semble apparemment pas avoir atteint nos hôpitaux belges, mais a occasionné une mini-épidémie isolée chez trois résidents ayant séjourné dans une maison de repos frontalière.

Il est bien connu que des germes nosocomiaux occasionnellement multi-résistants sont parfois isolés chez des pensionnaires résidant dans des maisons de repos (MR) ou dans des maisons de repos et de soins (MRS). En effet, pour des raisons de mise au point ou de traitement, les résidents circulent fréquemment entre ces établissements et l'hôpital général et peuvent ainsi véhiculer des germes résistants d'un endroit à l'autre au point que certaines MR/ MRS sont devenues de véritables réservoirs de germes résistants.

On peut bien sûr se demander pourquoi la souche épidémique française d'*A. baumannii* multi-résistant type VEB-1 est apparue dans une maison de repos belge plutôt que dans nos hôpitaux aigus frontaliers.

Ce phénomène s'explique probablement par la situation assez particulière qui caractérise les maisons de repos privées situées en zone frontalière franco-belge (dans la région de Mouscron, Tournai et Ath)². Il est en fait notoirement connu que les Français du Nord fréquentent massivement ces maisons de repos belges au point que l'on y retrouve jusqu'à 80% de résidents de nationalité française (1 sur 6 en moyenne).

Les raisons de cette migration sont probablement multiples:

- Coût moyen d'hébergement inférieur dans les maisons de repos belges,
- Caractère plus familial (maisons de plus petite taille),
- nécessitant donc moins de personnel (expliquant un coût réduit),
- polyvalentes,
- l'accueil souvent meilleur,
- le délai d'admission y est plus court : 50% des demandes sont satisfaites en <1 mois,
- le niveau de médicalisation est plus important

Une circulation de germes entre le Nord de la France et la Belgique existe donc bel et bien, le risque étant le plus important dans nos maisons de repos à la frontière.

En effet, une circulation est possible par le biais :

1- des hospitalisations dans des hôpitaux français :

Avant d'être admis dans la maison de repos Tournaisienne, les résidents français ont le plus souvent séjourné dans des hôpitaux français et peuvent donc avoir importé des germes hospitaliers multi-résistants.

Dans le cas où une hospitalisation s'avère nécessaire pendant le séjour dans cette MR les résidents de nationalité française sont habituellement hospitalisés dans un hôpital en France comme à: Villeneuve d'Ascq, Marchiennes, Roubaix, Saint Amand les eaux, Valenciennes, Tourcoing, Douai, ...

² étude faite en 1998 en France par le Centre Régional de la Consommation de Lille
(http://www.crc-conso.com/et/hebergement/publi_f.htm)

2- des visiteurs :

Les résidents reçoivent la visite de leur(s) famille, amis résidant en France.

3- des médecins généralistes :

Parmi les 24 médecins généralistes différents qui visitent leurs patients dans cette maison de repos, trois sont de nationalité française. Tous les résidents de nationalité française qui ont participé à cette étude sont tous soignés par un même médecin généraliste de nationalité française.

Ce phénomène de migration est très caractéristique pour la France et n'existe par exemple pas en zone frontalière avec les Pays-Bas ou l'Allemagne. Il n'existe d'ailleurs qu'au niveau des MR/MRS privées frontalières belges et non pas dans les hôpitaux aigus de cette zone.

Ce phénomène est rare dans la région de Chimay où la densité de maisons de repos privées est toute petite comparée à celle des grandes villes comme Tournai, Ath et Mouscron.

De l'analyse de cette mini-épidémie d'*A. baumannii* on doit retenir que les transferts de patients entre MR/MRS et hôpitaux aigus peuvent constituer une voie de dispersion de germes multi-résistants. Ces déplacements de population à risque, très fréquents, démontrent une fois de plus que ces structures d'hébergement et de soins deviennent des annexes des hôpitaux aigus. Il apparaît dès lors urgent de les doter d'une structure permettant une gestion efficace des problématiques infectieuses et de leur octroyer des moyens humains et matériels pour réaliser ces missions fondamentales.

Remerciements:

Nous tenons à remercier les équipes d'hygiénistes hospitaliers et le personnel des laboratoires de microbiologie pour leur collaboration fructueuse et enthousiaste dans la prévention de la transmission d'*Acinetobacter baumannii* (BLSE+ Veb-1) au sein de nos établissements de soins.