

Diffusion régionale inter hospitalière d'un *Acinetobacter baumannii* multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004

Anne Carbonne¹, Karine Blanckaert¹, Thierry Naas², Elise Seringe¹, Anne-Hélène Bothereil¹, Michèle Aggoune¹, Christian Lahoute³, Christian Cattoen⁴, Pascal Astagneau¹, Patrice Nordmann², Bruno Coignard⁵

¹Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales, Paris-Nord, Paris

²Direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Nord-Pas-de-Calais, Lille

³Service de bactériologie-virologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

⁴Centre Hospitalier de Valenciennes

⁵Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

De nombreuses épidémies à *Acinetobacter baumannii* (Ab) ont été décrites, le plus souvent en réanimation, en chirurgie ou chez les brûlés [1]. Ab est un coccobacille à gram négatif susceptible de coloniser la peau, le tube digestif et l'oropharynx de l'homme. Son pouvoir pathogène est faible et il est responsable d'infections nosocomiales (pneumopathies, bactériémies, infections du site opératoire ou urinaires) chez des patients très fragilisés. Sa transmission est essentiellement manuportée de patient à patient, l'environnement jouant un rôle de réservoir secondaire [1]. Les souches responsables d'épidémies nosocomiales sont souvent multirésistantes, réduisant le nombre d'antibiotiques utilisables notamment pour l'antibiothérapie probabiliste [2]. L'impact de Ab sur la mortalité est controversé. La sévérité de la pathologie sous-jacente est le facteur de risque de mortalité indépendant le plus souvent retrouvé lors d'épidémies [2]. En France, lors de l'enquête nationale de prévalence des IN de 2001, Ab représentait 1,2 % des microorganismes isolés d'infections nosocomiales [3].

En octobre 2001, une épidémie de souche de Ab produisant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) de type VEB-1 [4] survenue en réanimation était signalée au CCLin et à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) par le centre hospitalier de Valenciennes. Elle avait concerné 20 cas avec 12 décès dont 4 directement attribuables à l'infection.

En 2003, la même souche était identifiée à nouveau dans plusieurs établissements du Nord-Pas-de-Calais (NPC). Nous décrivons ici le déclenchement de l'alerte, les investigations et le contrôle de la diffusion régionale de cette bactérie multirésistante (BMR).

ALERTE

Du 30 juillet 2003 au 19 septembre 2003, le CCLin reçoit 5 signalements d'infections nosocomiales à Ab de quatre établissements de santé du Nord ; 23 patients sont concernés dont 8 (35 %) décédés à la date du signalement. Les souches d'Ab isolées ont toutes le même phénotype de résistance : elles sont envoyées pour expertise au laboratoire de bactériologie du CHU de Bicêtre qui avait étudié les souches de l'épidémie de 2001 [4].

Pour évaluer l'ampleur de cette épidémie, le réseau régional de microbiologistes est sollicité. Fin septembre 2003, le CCLin informe également les présidents de Clin de l'interrégion de cette épidémie et diffuse des recommandations pour une surveillance renforcée, le contrôle et la prévention de ces infections [5]. L'alerte est ensuite étendue au niveau national dans le cadre du Raisin. L'InVS recommande aux établissements de santé de signaler tous les cas de colonisation à Ab VEB-1.

MÉTHODES

Le Nord-Pas-de-Calais comprend quatre bassins de vie où résident près de 4 millions d'habitants. L'activité de court séjour concerne 91 établissements (32 publics, 12 privés participants au service public (PSPH) et 48 privés), dont 16 (14 publics et 2 PSPH) se partagent 242 lits de réanimation.

Un cas probable est défini comme tout patient infecté ou colonisé depuis avril 2003 par une souche de Ab au profil de résistance similaire à celui de la souche isolée en 2001 (résistant à toutes les pénicillines et céphalosporines, à tous les aminosides, aux fluoroquinolones, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la rifampicine et sensible aux carbapénèmes et à la colimycine). Un cas est certain quand la production de BLSE de type VEB-1 a été confirmée par le laboratoire expert.

La distinction entre colonisation et infection fait appel aux informations cliniques disponibles et aux définitions nationales [6]. Un cas est défini comme importé si transféré d'un autre hôpital et connu porteur ou si le premier prélèvement positif à Ab a été effectué moins de 48 heures après son admission.

Chaque cas signalé par le circuit habituel réglementaire [7] ou identifié lors de l'investigation a été décrit. Pour chaque cas, le CCLin recueillait en outre auprès de l'équipe opérationnelle d'hygiène de chaque établissement : le service d'hospitalisation, la provenance du patient et le caractère importé ou acquis dans l'établissement de la souche. Les décès signalés ont fait l'objet d'une investigation spécifique pour étudier leur lien avec l'infection à Ab.

Les souches de *Acinetobacter baumannii* étaient identifiées dans chaque hôpital par les techniques « standard » de laboratoire et l'antibiogramme réalisé en accord avec les recommandations de la Société française de microbiologie. Une synergie entre les disques de céfépime et de ticarcilline / acide clavulanique, signe de la présence possible d'une BLSE, était recherchée [4]. Les souches répondant à la définition de cas probable étaient transmises au laboratoire du CHU de Bicêtre où une recherche du gène codant pour la BLSE VEB-1 était effectuée.

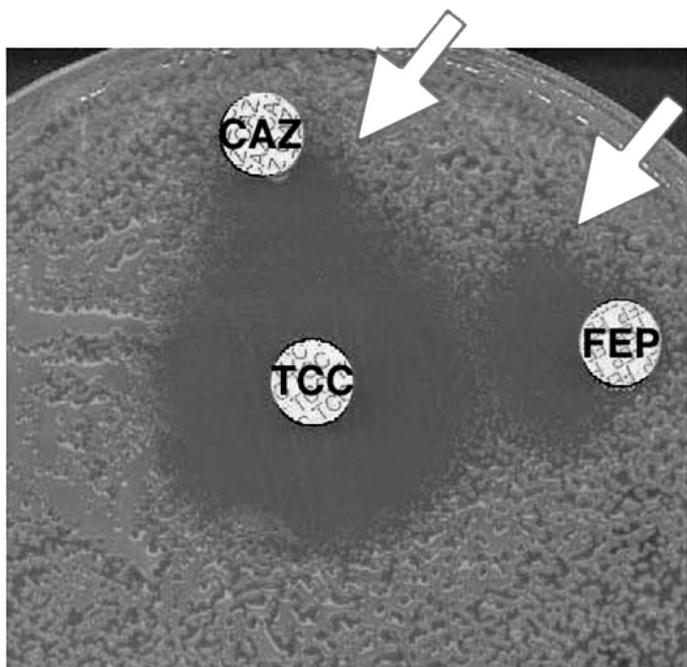
RÉSULTATS

De juillet 2003 à février 2004, 215 cas (136 certains et 79 probables) répartis dans 28 établissements (un tiers des établissements de la région) ont été recensés ; 164 (76 %) ont fait l'objet d'un signalement. Parmi eux, 91 cas groupés ont été recensés dans 21 services de 11 établissements. Quatre établissements ont eu plus de 10 cas dont 2 plus de 40. Ces quatre établissements représentaient à eux seuls 142 cas (66 %), et trois d'entre eux étaient à l'origine de la plupart des cas importés (15 au total) dans 10 autres établissements. La courbe épidémique montre un pic initial en octobre 2003, un nouveau pic en décembre lié à l'alerte régionale, puis une décroissance régulière jusqu'en février 2004 (Figure 1). La répartition géographique des établissements concernés révèle une diffusion régionale très importante. La plupart des patients (96 soit 45 %) étaient hospitalisés en réanimation ; les autres étaient dans des services de pneumologie (20), de moyen ou long séjour (25), de médecine (32) ou chirurgie (9). Sur les 215 cas recensés depuis juillet, 48 (22 %) sont décédés : le lien entre décès et infection à Ab VEB-1 n'était certain que pour 2 cas et probable ou partiel pour 6.

Fin février, le laboratoire de bactériologie-virologie du CHU de Bicêtre avait reçu 268 souches de Ab de 50 établissements de santé de l'interrégion Paris Nord ; 200 exprimaient la BLSE VEB-1 provenant essentiellement du Nord-Pas-de-Calais.

Figure 1

Acinetobacter baumannii VEB-1 ; mise en évidence de l'image de synergie entre l'acide clavulanique (TCC) et le céfépime (FEP) et la ceftazidime (CAZ) sur milieu de Muller Hinton contenant de la cloxacilline



L'antibiogramme des souches de Ab productrices de la BLSE VEB-1 était identique et seules les résistances aux aminosides s'exprimaient de manière variable dans quelques souches. Chez toutes les souches, une synergie franche était mise en évidence entre l'acide clavulanique et le céfépime (figure 2). L'utilisation de cloxacilline a favorisé la détection de cette synergie, en levant l'effet de la céphalosporinase qui pouvait masquer la BLSE.

La caractérisation du support génétique (intégon) du gène de la BLSE VEB-1 et le génotypage par la technique de RAPD (*Random Amplification of Polymorphic DNA*) d'une trentaine de souches choisies selon la date et le lieu géographique d'isolement ne permettaient pas de les différencier. Ces résultats en faveur d'une origine clonale ont été confirmés par une électrophorèse en champ pulsé.

DISCUSSION

Nous avons décrit ici la première épidémie régionale à BMR identifiée grâce au signalement des infections nosocomiales mis en place en juillet 2001 [7]. Le signalement a permis de détecter l'émergence et la diffusion de cette souche et de déclencher une alerte interrégionale puis nationale. Il a aussi servi de support à l'investigation, permettant de localiser rapidement les situations épidémiques problématiques. Un effort complémentaire important a été nécessaire pour le suivi épidémiologique des établissements concernés. Les quatre services en situation épidémique ont été observés : les solutions hydro-alcooliques (SHA) étaient disponibles et les patients porteurs de BMR étaient en isolement. Cependant, des améliorations dans l'organisation des soins ont du être apportées.

L'importance de l'épidémie peut s'expliquer par des particularités régionales que l'investigation a permis de souligner : - des transferts multiples de patients nécessitant des soins lourds entre

établissements, facilitant la diffusion de la souche dans un même réseau de soins ;

- une offre en soins de réanimation insuffisante, déjà identifiée en 1996 par le Schéma régional d'organisation sanitaire ;
- un taux d'occupation des lits élevé, proche de 100 % alors que la réglementation recommande 80 % [8], rendant difficile le respect des mesures de prévention de la diffusion des BMR, en particulier la désinfection correcte des chambres entre deux patients ;
- la sévérité des patients admis en réanimation, reflétée par une proportion élevée de patients ventilés plus de 48 heures et un indice de gravité simplifié (IGS II) supérieur à la moyenne nationale [8].

Cette épidémie est aussi un marqueur de la situation générale de l'épidémiologie des BMR dans la région. En particulier, les résultats de la surveillance du CCLin ont montré une incidence élevée des SARM. D'autre part, une épidémie à *Enterobacter aerogenes* producteur de BLSE évolue depuis 1997 ; l'incidence de cette BMR dans le Nord-Pas-de-Calais est 3 fois celle de la moyenne interrégionale et 5 fois celle de l'Île de France [9].

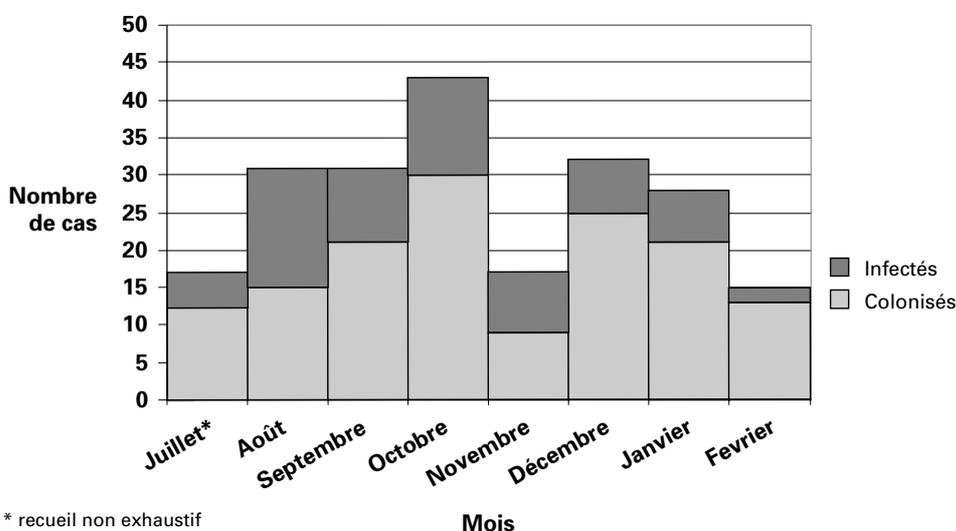
Le caractère nouveau de la souche épidémique a fait prendre conscience aux équipes hospitalières que les BMR n'étaient pas une fatalité et que, prise à temps, une épidémie pouvait être jugulée. D'énormes efforts ont été faits par les soignants et les équipes opérationnelles d'hygiène pour améliorer les pratiques d'isolement des patients colonisés. Le dépistage systématique dans les services à risque a permis d'identifier rapidement les cas « source » potentiels et de les isoler. On peut espérer que, comme à Valenciennes en 2002, l'impact des mesures prises sur Ab fera diminuer l'incidence des autres BMR [10]. Un effort particulier doit être fait dans cette région où l'offre en soins de réanimation est insuffisante, et où les conditions de travail dans ces services à risque sont extrêmement difficiles.

La collaboration entre les services et laboratoires hospitaliers, le CCLin, l'InVS, un laboratoire expert et les autorités sanitaires a joué un rôle majeur dans l'identification précoce et le contrôle de cette épidémie et la diffusion rapide à tous les acteurs des informations utiles. Cette étude souligne également l'intérêt de détecter précocement des mécanismes émergents de résistance aux antibiotiques, pour assurer ensuite la surveillance de leur incidence et ne pas se baser seulement sur des taux de résistance qui par leur stabilité peuvent masquer l'émergence d'un nouveau phénomène.

Actuellement, l'épidémie semble en voie d'être contrôlée dans le Nord-Pas-de-Calais. Cependant, des souches de Ab productrices de VEB-1 ont été isolées depuis dans d'autres régions françaises. Ce qui nécessite de maintenir la vigilance. La communication sur cette épidémie a remis au premier plan l'importance de renforcer, en France, la lutte contre la diffusion des BMR.

Figure 2

Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* BLSE VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, juillet 2003 à février 2004



* recueil non exhaustif

REMERCIEMENTS

Aux équipes soignantes, laboratoires de microbiologie et équipes opérationnelles d'hygiène de chacun des hôpitaux concernés ; à Véronique Pavéc et Benoit D'Almeida, médecins inspecteurs de santé publique des Ddass du Nord et du Pas-de-Calais ; à Karine Lebasclé (CClin Paris-Nord), Lise Denoëud et Agnès Lepoutre (InVS).

RÉFÉRENCES

- [1] Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24: 284-95.
- [2] Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii* : risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996;174:1279-87.
- [3] Enquête de prévalence nationale 2001 - Résultats. Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Institut de veille sanitaire, 2003. 84 p. http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2003/raisin_enp_2001/index.html
- [4] Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41:3542-7.

- [5] Recommandations du Cclin Paris Nord aux établissements de santé de la région Nord-Pas-de-Calais, Octobre 2003. http://www.ccr.jussieu.fr/CClin/ACTU_DIVERS/RecoAcineto.pdf
- [6] Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2^{ème} ed. ministère de la Santé, 1999, pp.19-24. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html>
- [1] Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique. http://reaannecy.free.fr/Documents/legislation/decret_26_07_2001.htm
- [8] Circulaire Dhos/SDO/N° 2003/413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue. <http://nosobase.univ-lyon1.fr/legislation/organisation/ci270803.pdf>
- [9] Cclin Paris-Nord. Surveillance des BMR à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord (hors AP-HP de Paris) : rapports 2000, 2001, 2002. <http://web.ccr.jussieu.fr/CClin/BMR/BMR.html#rapp>
- [10] Cattoen C, Lagrault B, Blanckaert K, Urbina MA, Chagnon JL. Impact de modifications de pratiques en matière d'hygiène, d'organisation des soins et de prescription sur la consommation d'antibiotiques dans un service de réanimation polyvalente. 23^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (Ricaï), Paris, 4-5 décembre 2003 (abstract n° 367/51P).

Émergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A

Anne Bouvet¹, Hélène Aubry-Damon², Yves Péan³

¹Centre national de référence des Streptocoques, Service de microbiologie, Hôtel Dieu, AP-HP, Université Paris V

²Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

³Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

INTRODUCTION

Streptococcus pyogenes ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est à la fois responsable d'infections focales comme les angines et les infections cutanées bénignes, et d'infections invasives sévères [1]. Une augmentation de la résistance aux macrolides des souches invasives et non invasives a été constatée en France et dans d'autres pays européens [2-4].

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Depuis l'enquête prospective nationale de 1995, le Centre national de référence (CNR) des Streptocoques a étudié les souches responsables d'infections invasives, telles que dermohypodermite nécrosante ou syndrome de choc toxique. Ces souches lui ont été adressées spontanément lors d'infections sévères ou de cas groupés, indépendamment de tout échec thérapeutique. La résistance aux antibiotiques de ces souches a été comparée à celle des souches responsables d'angines aiguës (Observatoire de surveillance de la sensibilité des SGA en Bourgogne) ou d'autres infections répertoriées par les microbiologistes du réseau du CNR. Ces données ont été confrontées aux autres données françaises disponibles.

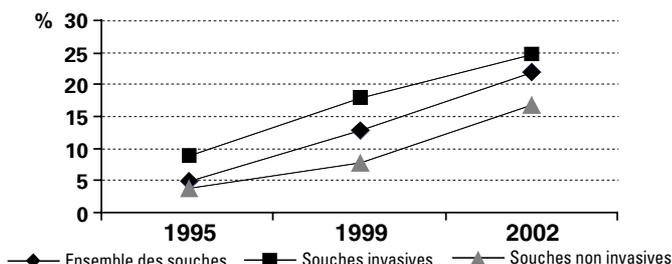
RÉSULTATS

La proportion de souches résistantes aux macrolides analysées par le CNR a progressé de 13,5 % (10/74) en 1999 à 23 % (19/82) en 2002 pour les souches invasives, et de 8 % (14/177) en 1995 à 23 % (58/247) en 2002 pour les souches non invasives (figure 1). En 2003, elle dépasse 20 % de l'ensemble des souches.

L'analyse des autres sources d'information corrobore la progression de la résistance des SGA en France (tableaux 1 et 2).

Figure 1

Résistance à l'érythromycine des souches invasives et SGA, 1995-2002



Source : données du Centre national de référence des Streptocoques

Tableau 1

Évolution de la résistance aux macrolides des souches de *S. pyogenes*

Année	Population (source)	Infections	Nombre de souches	Résistance aux macrolides	Auteurs	Référence
1996-1999	Enfants et Adultes (Réseau hospitalier Réussir)	Infections invasives et non invasives	2 890	9 % en 1996 - 11 % en 1997 16 % en 1998 - 18 % en 1999		Colloque Onerba Ricaï ^a Paris 2003 www.onerba.org
1997-2002	Enfants et Adultes (Hôpital de Caen)	Infections ORL et suppurations cutanées	329 (50/an)	2 % en 1997 - 12 % en 1998 6 % en 1999 - 17 % en 2000 24 % en 2001 - 45 % en 2002	Almire C, Leclercq R et Fines M	Ricaï-Paris 2003 Abstract 166/34c

^a Ricaï: Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse