Rapatriement avec un germe à problème: Acinetobacter baumannii ultra-résistant (XDR)

Urs Führer[a], Jonas Marschall[a], Salome N. Seiffert[b,c,d], Parham Sendi[a,b]

En raison de l'engouement de notre société pour les voyages, nous traitons de plus en plus de patients qui ont été en contact avec des structures sanitaires à l'étranger. L'acquisition de bactéries résistantes peut même se produire en cas de séjours de courte durée et de voyages de vacances [1]. Le risque augmente en cas d'hospitalisation à l'étranger [2, 3]. Alors qu'en Suisse, le taux de germes Gram positif à problème, tels que Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) ou les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), reste constamment faible, les bactéries Gram négatif multirésistantes sont en pleine expansion [4]. Fait inquiétant: les germes Gram négatif à problème se propagent non seulement chez l'homme [5, 6] mais également via la chaîne alimentaire et dans l'environnement [7]. Ainsi, l'homme peut uniquement être le vecteur d'un germe multirésistant, mais il peut aussi en tomber malade [8]. Ce développement continuel de résistances représente un défi à différents niveaux (dépistage, hygiène hospitalière, traitement, etc.). En nous appuyant sur un cas concret, nous souhaitons montrer les problèmes qui peuvent se poser pour les structures sanitaires et pour les patients individuels.

Exemple de cas

Une patiente de 60 ans jusqu'alors en bonne santé a été rapatriée début 2013 de Turquie pour être admise en soins intensifs à Berne. En Turquie, elle avait été hospitalisée en raison de confusion, de myalgies et d'efflorescences cutanées. Ces dernières ont été interprétées comme des ecchymoses dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée (CID). Le déclencheur n'a pas pu être identifié, même après le rapatriement. Les résultats histologiques d'une biopsie cutanée étaient compatibles avec une vascularite septique. La présence d'un antigène pneumococcique fortement positif nous a amené à suspecter une bactériémie à pneumocoque en tant que déclencheur potentiel, et ce malgré l'absence d'indices cliniques et radiologiques. Le traitement par ceftriaxone et corticoïdes, qui avait été initié en Turquie, a été poursuivi.

A son admission, conformément aux directives internes, la patiente a été mise en quarantaine et a fait l'objet d'un test de dépistage du SARM, des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et d'agents pathogènes producteurs de carbapénémases. Dans notre institution, le test de dépistage inclut l'analyse phénotypique avec des plaques sélectives. En cas de résultat positif, l'espèce est identifiée, en nous focalisant sur les entérobactéries, qui sont les bactéries les plus fréquemment isolées [9].

En raison d'un dépistage «négatif», la patiente a été sortie de quarantaine le 3e jour après son rapatriement. Par la suite, elle a été victime d'une hémorragie sous-arachnoïdienne avec inondation ventriculaire. La patiente a dû être intubée, puis trachéotomisée. Six jours après la sortie de quarantaine, la bactérie *Acinetobacter baumannii* a été isolée dans un échantillon respiratoire; du fait de l'absence de symptômes respiratoires, il a été interprété comme une colonisation. Déjà avant que les tests de résistance (tab. 1) ne soient pratiqués, la patiente a été replacée en quarantaine. Peu après, elle a développé des signes cliniques de sepsis, avec mise en évidence de *A. baumannii* dans les cultures urinaires et sanguines. Une antibiothérapie intraveineuse, notamment par colistine, a permis d'obtenir une stabilisation clinique rapide. La patiente est décédée au jour 20 des suites d'une hémorragie cérébrale. Nous ne voyons pas de lien causal avec l'infection à *A. baumannii*. La figure 1 présente l'axe temporel illustrant les différents évènements du point de vue de l'hygiène hospitalière.

Défis: germe et coûts

A. baumannii est un bacille Gram négatif qui peut se retrouver à la fois dans l'environnement et dans la flore humaine. Alors que ce germe était autrefois considéré comme faiblement pathogène, il est entre-temps devenu un germe hospitalier redouté. *A. baumannii* peut survivre durant des semaines voire des mois sur les surfaces inertes sèches, ce qui peut être à l'origine des flambées persistantes et difficiles à contrôler dans les hôpitaux, pouvant aboutir à la fermeture de services entiers [10]. C'est ainsi par exemple qu'en France, après le rapatriement de Tahiti de deux patients présentant une colonisation à *A. baumannii* ultra-résistant (XDR), on a assisté à une flambée prolongée avec 84 cas et des fermetures répétées de services de soins intensifs [11].

Dans notre cas, il s'agissait également d'un germe *A. baumannii* XDR, qui était uniquement encore sensible à la colistine [12]. L'analyse génétique a permis de

Urs Führer

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

[a] Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern
[b] Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern
[c] Institute of Veterinary Bacteriology, Vetsuisse Faculty, Universität Bern
[d] Graduate School for Cellular and Biomedical Sciences, Universität Bern

Tableau 1
Profil de résistance du germe *Acinetobacter baumannii* isolé [24–26].

Ampicilline*	Résistant
Amoxicilline/acide clavulanique*	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Ticarcilline/acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline/tazobactam	Résistant
Céphalotine*	Résistant
Céfuroxime (i.v.)*	Résistant
Céfuroxime-axétil (p.o.)*	Résistant
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidim	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Aztréonam	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Amikacine	Résistant
Cotrimoxazole*	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Colistine (concentration inhibitrice minimale, E-test)	Sensible (0,125 mg/l)

*Résistance intrinsèque

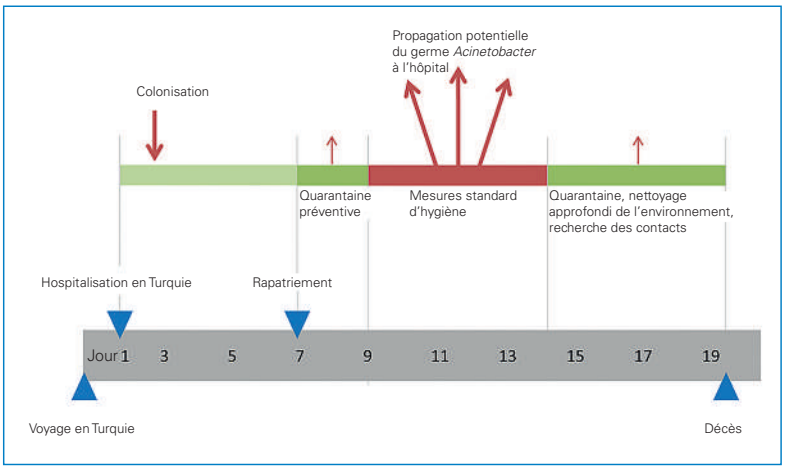

Figure 1
L'axe temporel.

mettre en évidence deux carbapénémases (OXA-23 et OXA-72), ainsi qu'une résistance chromosomique (OXA-66). Le typage moléculaire par *multilocus sequence typing* (MLST) a révélé qu'il s'agissait du type ST2-like [13]. Ce clone été décrit dans le cadre de différentes flambées en Europe [14]. Compte tenu de l'épidémiologie des résistances, nous soupçonnons que cette patiente auparavant en bonne santé ait acquis le germe *A. baumannii* XDR en Turquie et que ce germe n'ait pas joué de rôle causal dans le processus pathologique. Toutefois, ce cas montre également qu'un germe colonisateur multirésistant peut se transformer en agent pathogène responsable d'infections systémiques, particulièrement après des interventions multiples (cathéter veineux central, intubation, trachéostomie, etc.). Dès lors, il convient d'en tenir compte lors de l'antibiothérapie empirique.

A l'occasion de l'édition 2013 de la *European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2013)*, plus de 70 travaux sur le thème de la bactérie *A. baumannii* ont été présentés [15]. En dehors des questions s'intéressant à l'épidémiologie et au traitement optimal des germes *A. baumannii* multi- à pan-résistants, ces travaux se sont penchés sur des problèmes comme dans le cas de notre patiente, et notamment sur le problème du diagnostic rapide (y compris tests de résistance) et de la prévention optimale d'une flambée. Le grand nombre de travaux présentés donne une idée des proportions prises par le problème, avant tout en Europe du Sud et de l'Est.

Pour chaque institution, il se pose la question (interne) des directives d'isolement pour les rapatriements depuis des pays à haute prévalence. La probabilité qu'un patient ait acquis des bactéries résistantes doit être mise en balance avec les coûts et la charge de travail imputables aux mesures d'isolement [16]. Ainsi, une institution peut par exemple se demander: Les mesures d'isolement devraient-elles être maintenues jusqu'à ce que les résultats de l'antibiogramme soient connus, alors que la base de données interne montre que l'agent pathogène identifié était jusqu'à présent toujours sensible à quatre différents groupes d'antibiotiques et ainsi n'était pas multi-drug resistant (MDR)? Faut-il toujours procéder à une mise en quarantaine en cas de mise en évidence d'un certain agent pathogène, indépendamment de l'antibiogramme? Dans tous les cas, il est utile que les résultats du dépistage soient disponibles rapidement.

La méthode que nous avons utilisée permet de détecter la croissance de BLSE et d'agents pathogènes producteurs de carbapénémases [9]. Ces germes sont identifiés le même jour par MALDI-TOF (spectrométrie de masse). Pour obtenir les résultats des tests de résistance, il faut au minimum attendre un jour supplémentaire, voire plus longtemps pour certaines constellations phénotypiques [17]. Etant donné que, dans notre cas, *A. baumannii* n'a pas été détecté à l'admission de la patiente, le système de dépistage était insuffisant.

Prise en charge après isolement du germe *A. baumannii* XDR

Après la mise en évidence de *A. baumannii* XDR, la patiente a de nouveau été placée en quarantaine et il s'est posé la question de mesures supplémentaires. Une transmission du germe aurait tout particulièrement pu avoir lieu durant la période où la patiente n'était pas isolée (fig. 1). Tous les patients qui ont été en contact avec la patiente index ont fait l'objet d'un prélèvement pour identifier une colonisation éventuelle. Un nettoyage approfondi de l'environnement de la patiente a également été pratiqué [18]. Heureusement, le germe *A. baumannii* n'a été détecté chez aucun des patients qui

avaient été en contact avec la patiente index. De même, aucun cas ultérieur n'a été constaté.
Lors des discussions quant à la prise de mesures spécifiques dans des cas individuels, il convient de souligner que les «mesures standard d'hygiène hospitalière» (en particulier, hygiène des mains) permettent de prévenir de nombreuses transmissions de bactéries résistantes [19], à condition que ces mesures soient respectées de manière optimale. Dans la pratique clinique quotidienne, face à des cas semblables, il se pose la question de savoir si une décolonisation est possible. Toutefois, contrairement au SARM, il n'existe pas de méthode établie pour *A. baumannii* [20]. Il convient dès lors de partir du principe d'une colonisation à long terme, ce qui a à nouveau des implications cliniques et des implications d'hygiène hospitalière.

Conclusion

Dans ce cas impliquant un germe *A. baumannii* XDR, le dépistage des BLSE, d'agents pathogènes producteurs de carbapénémases et du SARM après le rapatriement n'était pas suffisant. Les concepts de dépistage doivent être adaptés régulièrement et rapidement en fonction du développement de résistances. De nouvelles méthodes diagnostiques plus rapides sont nécessaires [17]. Elles peuvent en effet constituer une aide à la décision précieuse dans le cadre de l'antibiothérapie empirique après le rapatriement. La durée de la quarantaine préventive devrait être réévaluée en tenant compte des coûts et de la charge de travail, mais également de l'épidémiologie des agents pathogènes Gram négatif résistants en Suisse et à l'étranger.
Il convient toutefois aussi de préciser que les preuves concernant l'impact clinique du dépistage après rapatriement sont marginales et qu'il n'existe pas de directives établies [21, 22]. De nouvelles recommandations relatives aux mesures d'hygiène hospitalière à prendre pour faire face aux bactéries Gram négatif multirésistantes sont en cours de préparation; ces recommandations s'appuient sur les preuves existantes pour différentes mesures et incluent également une perspective européenne [23].

Remerciements
Nous remercions les Drs Andrea Endimiani, Sara Droz et Agnese Lupo pour le travail de microbiologie et de biologie moléculaire réalisé sur l'isolat et pour les précieuses discussions.

Correspondance:
Dr Urs Führer
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital – PKT2B
CH-3010 Bern
urs.fuehrer[at]insel.ch

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Références supplémentaires

– Nemeth J, Ledergerber B, Preiswerk B, Nobile A, Karrer S, Ruef C, et al. Multidrug-resistant bacteria in travellers hospitalized abroad: prevalence, characteristics, and influence on clinical outcome. J Hosp Infect. 2012;82(4):254–9.
– Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2011 [Internet]. 2011 [cited 2013 Jul 5]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=998.
– Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-Country Transfer of Patients and the Risk of Multi-Resistant Bacterial Infection. Clin Infect Dis. 2011;53(1):49–56.
– Villegas MV, Hartstein AI. Acinetobacter Outbreaks, 1977–2000. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(4):284–95.
– Landelle C, Legrand P, Lesprit P, Cizeau F, Ducellier D, Gouot C, et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii after intercontinental transfer of colonized patients. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. 2013;34(2):119–24.

Erratum
Erratum à Hayoz D. et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en médecine et en chirurgie, 9es ACCP-Guidelines pour les traitements antithrombotiques. Forum Med Suisse. 2013;13(33):619–20.
Page 620, chapitre «Prévention en chirurgie orthopédique», dernière phrase: «Finalement, aucune prophylaxie pour les arthroscopies [pas arthroplasties] du genou chez les patients sans antécédents de MTE n'est recommandée comme précédemment indiqué.»