

## Infections sévères à *Bacillus cereus* chez des nouveau-nés hospitalisés - un phénomène émergent ?

Mélanie Colomb-Cotinat<sup>1</sup>, Sophan Soing-Altrach<sup>1</sup>, Claude Bernet<sup>2</sup>, Caroline Bervas<sup>3</sup>, Hervé Blanchard<sup>4</sup>, Nathalie Jouzeau<sup>5</sup>, Hélène Sénéchal<sup>6</sup>, Loic Simon<sup>5</sup>, Anne-Gaëlle Venier<sup>3</sup>, Sandra Fournier<sup>7</sup>, Anne Berger-Carbonne<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Direction des maladies infectieuses

<sup>2</sup> CPias Auvergne-Rhône-Alpes

<sup>3</sup> CPias Nouvelle-Aquitaine

<sup>4</sup> CPias Ile-de-France

<sup>5</sup> CPias Grand Est

<sup>6</sup> CPias Bretagne

<sup>7</sup> Equipe opérationnelle d'hygiène, siège de l'AP-HP

[melanie.colomb-cotinat@santepubliquefrance.fr](mailto:melanie.colomb-cotinat@santepubliquefrance.fr)

### Contexte

*Bacillus cereus* est un bacille à Gram positif sporulant, présent dans l'environnement et pouvant être responsable d'infections opportunistes chez les populations fragiles. Des infections graves chez les nouveau-nés prématurés ont déjà été décrites dans la littérature, le plus souvent il s'agit de cas isolés [1]. Deux cas de bactériémie et 1 cas de colonisation pharyngée à *Bacillus cereus* ont été signalés en août 2016 chez des nouveau-nés hospitalisés dans 2 hôpitaux différents d'Ile-de-France. Les 2 bactériémies sont survenues chez des grands prématurés ; ces deux patients sont décédés. La survenue quasi-concomitante de ces cas chez des nouveau-nés hospitalisés dans des hôpitaux différents a suggéré l'existence d'une source commune de contamination, ayant motivé une alerte nationale. Par la suite, deux autres cas de bactériémie d'évolution favorable ont été signalés en septembre 2016 chez deux nouveau-nés non prématurés : un dans l'hôpital où était survenu le 2ème cas de bactériémie et un dans un troisième hôpital d'Ile-de-France.

L'étude des dossiers des cas à la recherche d'éléments déjà identifiés comme potentiels facteurs de risque

dans la littérature, a retrouvé du lait pasteurisé par le lactarium d'Ile-de-France comme point commun aux 4 premiers cas. Il n'a pas été retrouvé d'élément commun aux cas comme source potentielle de contamination par *Bacillus cereus*, notamment dispositifs de ventilation, circuit du linge, couveuses, traitements par voie orale. Concernant les produits d'administration parentérale, le type de lipides-vitamines était identique pour tous les cas mais préparés de façon différente dans les services. Les deux premiers cas de bactériémies ont également reçu des poches de nutrition parentérale préparées par le même hôpital ; aucun autre cas n'en a reçu.

Par ailleurs, le lactarium d'Ile-de-France avait signalé en août 2016 l'augmentation depuis le mois de juin 2016 du nombre de lots de laits rejetés en post-pasteurisation (et donc non distribués) pour contamination à *Bacillus*, en particulier *Bacillus cereus*. Des prélèvements microbiologiques environnementaux avaient été réalisés au lactarium en juin, juillet et août 2016, sans qu'aucun de ces prélèvements n'ait identifié cette bactérie. Par arrêté en date du 2 septembre 2016, il a été décidé de suspendre la libération des produits élaborés au lactarium d'Ile-de-France.

Au final, les données microbiologiques issues de la caractérisation des souches cliniques ou environnementales n'ont permis de relier aucun des 5 cas recensés lors de cette alerte au lait maternel pasteurisé par le lactarium d'Ile-de-France. Cependant, les laits issus de ce lactarium étaient alors contaminés de façon anormalement fréquente par plusieurs souches de *Bacillus cereus*. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a conduit une inspection au lactarium d'Ile de France qui a abouti à des recommandations.

Dans ce contexte d'alerte nationale, se sont posées les questions d'identifier d'éventuels autres cas survenus dans d'autres régions et non signalés, et d'une manière plus générale, d'évaluer la fréquence des infections à *B. cereus* chez les nouveau-nés. Pour répondre à ces questions, Santé publique France (SpFrance) a initié deux travaux : une recherche de cas au niveau national sur la période juin-septembre 2016 en lien avec le réseau Cclin-Arlin, et un bilan des signalements externes d'infections nosocomiales à *Bacillus* sp. reçus à l'agence depuis 2001.

## I. Recherche rétrospective de cas d'infections/colonisations à *Bacillus cereus* chez des nouveau-nés hospitalisés (période 1<sup>er</sup> juin-30 septembre 2016)

### Méthodes

Un cas a été défini comme tout nouveau-né hospitalisé en néonatalogie ou réanimation néonatale, ayant fait l'objet d'un prélèvement clinique à visée diagnostique positif à *Bacillus cereus* entre le 1<sup>er</sup> juin 2016 et le 30 septembre 2016.

Un questionnaire élaboré par SpFrance et le réseau Cclin-Arlin a été diffusé aux équipes d'hygiène des établissements de santé en ciblant particulièrement ceux ayant un service de néonatalogie afin de recenser les cas et de recueillir des informations concernant notamment le mode de nutrition et les hypothèses de contamination évoquées. Les questionnaires remplis ont été parallèlement adressés au Cclin de l'interrégion concernée et à SpFrance.

Pour les cas de bactériémies recensés dans cette enquête rétrospective, il a été demandé l'envoi de la souche clinique si disponible à la cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur pour séquençage et comparaison entre elles et aux souches isolées chez

les cas d'Ile-de-France ayant fait l'objet de l'alerte nationale.

### Résultats

Au total, 51 établissements de santé (ES) ont répondu à l'enquête, soit via le questionnaire, soit via la CIRe (cellule d'intervention en région de SpFrance) ou encore le dispositif de signalement externe des infections nosocomiales (e-SIN).

Parmi ces 51 établissements répondants, 18 établissements ont signalé 22 cas (voir figure 1) : 13 cas de bactériémies et 9 cas de colonisations. Six contaminations de prélèvement sans contexte infectieux confirmé ont été aussi rapportées par 6 établissements mais exclus *a posteriori* de l'analyse.

Par ailleurs, 27 établissements ont répondu n'avoir recensé aucun cas (l'envoi de réponse en l'absence de cas n'était toutefois pas demandé en systématique).

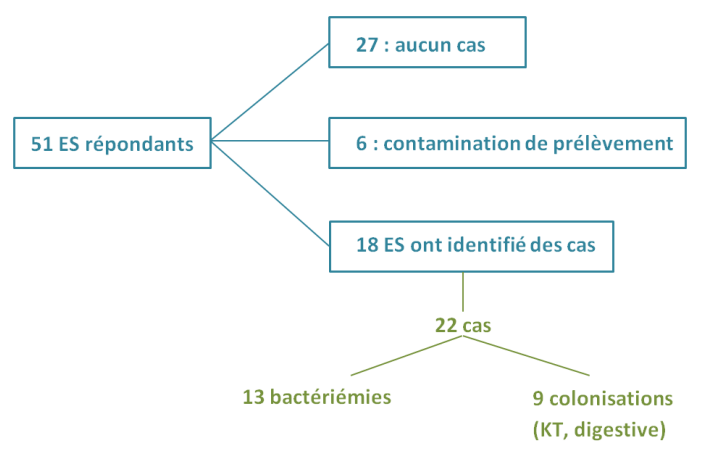


Figure 1 - Réponses reçues à la recherche rétrospective de cas, infections/colonisations à *Bacillus cereus* chez des nouveau-nés hospitalisés, France, juin-septembre 2016

Les 13 cas de bactériémie ont été identifiés dans 8 régions différentes. Il s'agissait de :

- 7 cas isolés,
- 2 cas groupés de bactériémies (2 patients et 3 patients)
- 1 cas de bactériémie groupé avec un cas de colonisation

Dix enfants sur les 13 étaient des prématurés, dont 9 nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée. Deux des cas de bactériémies ont été suivis du décès de l'enfant, il s'agissait d'un enfant né extrême-prématuré et d'un enfant né grand-prématuré.

Aucun des nouveau-nés concernés n'avait reçu de lait du lactarium d'Ile-de-France. Pour 6 cas, les prélèvements d'environnement ont été retrouvés positifs à *B. cereus*. Lorsqu'une comparaison des souches a pu être effectuée (2 cas), elle a montré que les souches environnementales étaient différentes des souches cliniques. Par ailleurs, un point de départ au niveau d'un cathéter central a été suspecté pour 5 des 13 cas de bactériémie. Pour 2 cas, aucune hypothèse de contamination n'a pu être identifiée ou suspectée.

Les souches cliniques de 6 des 13 cas de bactériémies ont été comparées par séquençage génomique par l'Institut Pasteur : elles sont toutes différentes entre elles. Deux souches isolées de 2 cas dans 2 régions différentes présentait une forte homologie avec celle de deux cas signalés lors de l'alerte initiale, sans pour autant qu'un lien épidémiologique n'ait été identifié entre ces patients (établissement différent, pas de produit ou aliment en commun).

## II. Bilan des signalements externes d'infections nosocomiales à *Bacillus* sp, 2001 – 2016

### Méthodes

A partir de la base nationale des signalements externes d'infections nosocomiales (SIN), une recherche rétrospective des SIN à *Bacillus* sp. a été menée sur la période juillet 2001 – décembre 2016. L'analyse rétrospective et descriptive des signalements a été réalisée.

Un SIN correspond à un événement et peut concerner plusieurs cas d'infection et/ou colonisation. Les cas groupés ont été définis par au moins deux cas d'infection à *Bacillus* sp. rapportés dans un même SIN, sans forcément qu'un lien épidémiologique n'ait été mis en évidence entre les cas. Après une analyse globale des SIN à *Bacillus* sp., un focus a été fait sur les signalements d'IN à *Bacillus cereus* chez les nouveau-nés.

### Résultats

Au total, 53 SIN impliquant *Bacillus* sp. ont été émis entre juillet 2001 et décembre 2016 (voir figure 2). Entre 2001 et 2015, le nombre de SIN annuel est compris entre 0 et 6. On observe une hausse du nombre de SIN déclarés en 2016 avec 18 SIN. Parmi ces 18 SIN, 1 concernait un cas de l'alerte initiale en Ile de France, et 7 autres signalements concernaient des cas signalés suite à la recherche rétrospective de cas. On observe également une augmentation du nombre de cas signalés en 2007,

qui est due à un signalement de toxi-infection alimentaire collective chez des adultes rapportant 18 cas.

Les régions ayant signalé le plus grand nombre de signalements à *Bacillus* sp. sur la période 2001-2016 étaient l'Ile de France (N=19 SIN), Auvergne-Rhône-Alpes (N=6 SIN), Provence-Alpes-Côte d'Azur (N=6 SIN) et Occitanie (N=5).

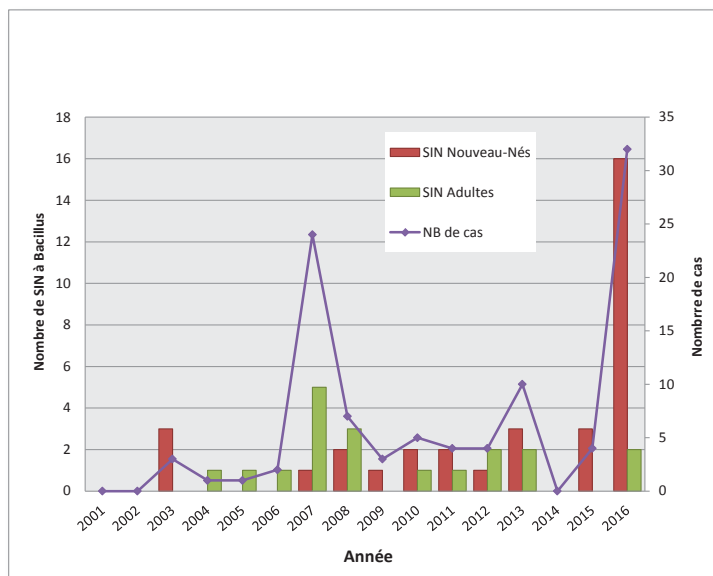


Figure 2 - Nombre de signalements de *Bacillus* sp. reçus (N= 53) et nombre de cas déclarés (N=100) dans le dispositif de SIN, France, 2001-2016

Parmi ces 53 signalements, 34 concernaient des nouveau-nés, rapportant 59 cas d'infections, et 1 un cas de colonisation (figure 3). Les 19 autres SIN décrivaient 40 cas d'infections survenues chez des patients adultes.

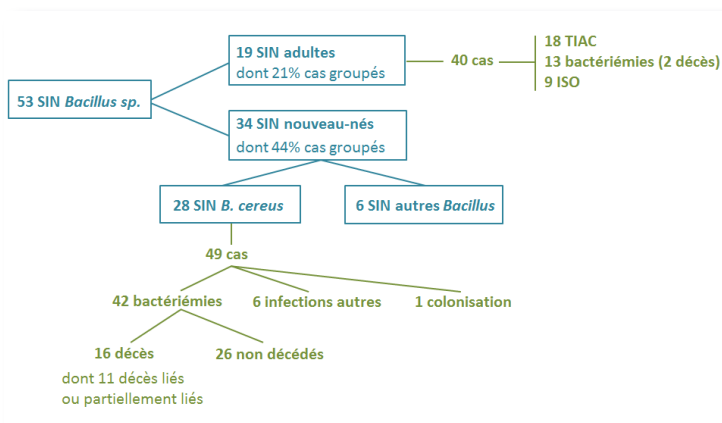


Figure 3 - Répartition des SIN à *Bacillus* sp. France, juillet 2001 - décembre 2016

Des cas groupés d'infections ont été déclarés dans 4 SIN impliquant des adultes (2 à 18 cas) et 15 SIN impliquant des nouveau-nés (2 à 4 cas).

Les infections rapportées pour les 40 cas adultes étaient principalement des toxi-infections alimentaires (18 cas déclarés dans un même et seul épisode en 2007), des infections du site opératoire (9 cas) et des bactériémies (13 cas). Deux décès imputables ont été rapportés chez deux patients bactériémiques. Pour les 13 cas de bactériémie, la porte d'entrée la plus fréquemment décrite est le cathéter central.

Sur les 53 SIN déclarés à *Bacillus* sp., l'espèce la plus fréquemment impliquée était *Bacillus cereus* (N=38 SIN). Parmi ces 38 SIN, 28 rapportaient des cas d'infection et/ou colonisation chez des nouveau-nés. Une description plus précise de ces 28 SIN a été réalisée.

### 3. SIN d'infection/colonisation à *Bacillus cereus* chez des nouveau-nés :

#### a) Description des signalements :

Parmi ces 28 SIN, les services concernés étaient principalement des services de Réanimation Néonatale (N=19) et de Pédiatrie-Néonatalogie (N=6).

Ces 28 SIN rapportaient 49 cas. Près d'un sur deux (15) rapportaient des cas groupés (2 à 4 cas).

Les infections rapportées étaient principalement des bactériémies : 43 cas sur les 49 (tableau 1). Parmi ces 43 cas de bactériémie, 16 (38%) sont décédés et pour 11 cas (26%) le décès est déclaré comme lié à l'infection à *Bacillus cereus*.

Tableau 1 : Site d'infection ou colonisation renseigné dans les signalements à *B. cereus* chez les nouveau-nés, France, 2001-2016 (N=28)

Type	Nombre de cas
Bactériémie/choc toxi-infectieux	43
Pneumopathie	3
Méningite/Ventriculite	3
Entéropathie	3
Colonisation	1
Total	53*

\* 4 cas ont présenté 2 infections

Pour 20 SIN sur les 28, le caractère nosocomial était certain.

Les critères principalement renseignés pour justifier le SIN était le critère 1a (caractère rare ou particulier de

l'IN, la nature ou les caractéristiques de l'agent pathogène en cause, N=20), le critère 2 (décès, N=11), le critère 3 (implication de germes de l'environnement : eau, air, N=2) (plusieurs critères peuvent être renseignés pour un même signalement).

#### b) Hypothèses évoquées, actions mises en place :

Le tableau 2 détaille les hypothèses privilégiées comme origine de contamination.

Tableau 2 : Hypothèses de contamination évoquées dans les signalements à *B. cereus* chez les nouveau-nés, France, 2001-2016

Hypothèses évoquées	Nombre
Contamination environnementale	13
Dont contamination du linge	4
Pratiques de soins	11
Non-respect des Précautions Standard	9
Contamination de la sonde gastrique	1
Contamination des seringues électriques	1
Dispositifs invasifs vasculaires	9
Cathéter veineux central	6
Cathéter veineux ombilical	2
Cathéter veineux percutané	1
Origine alimentaire	7
Dont contamination du lait probable	4
Indéterminé	5

Vingt-huit SIN précisait que des investigations locales étaient réalisées ou en cours au moment du signalement. Le tableau 3 détaille les mesures mises en place.

Tableau 3 : mesures mises en place autour des cas dans les signalements à *B. cereus* chez les nouveau-nés, France, 2001-2016

Mesures correctives	Nombre de SIN
Renforcement du bionettoyage avec des produits sporicides	11
Renfort du respect des bonnes pratiques de soins (sonde gastrique, circuit du lait, soins de cathéter, etc).	9
Renfort du respect des Précautions Standard	8
Renfort du contrôle et analyse environnementale et/ou alimentaire	6
Elaboration des protocoles de gestion et de surveillance des dispositifs intravasculaires	5
Sensibilisation au respect des bonnes pratiques d'utilisation des dispositifs médicaux	5
Meilleure gestion et contrôle du linge dans les secteurs à risque	4

### III. Discussion

Ces deux travaux, enquête rétrospective et bilan des signalements, ont permis de montrer que la survenue d'infections graves à *Bacillus cereus* chez des nouveau-nés hospitalisés est un événement de fréquence très faible mais non négligeable : 43 cas de bactériémie ou choc septique signalés via e-SIN entre 2001 et 2016. Les cas n'étant pas obligatoirement signalés, le nombre de cas réels est probablement plus important. L'alerte déclenchée par la survenue de cas graves et groupés en Ile-de-France en 2016 a permis de sensibiliser les équipes de néonatalogie et d'hygiène des établissements de santé de France. Nous constatons une augmentation du nombre de signalements suite à la recherche rétrospective de cas lancée fin septembre 2016. La vigilance accrue dans les établissements de santé, en particulier dans les unités prenant en charge des nouveau-nés, est probablement à l'origine de cette augmentation.

L'expression des infections à *Bacillus* sp. diffère chez l'adulte et chez le nouveau-né. Chez l'adulte, en dehors d'une épidémie de TIAC en 2007 rapportant 18 cas, les épisodes signalés sont plutôt des cas isolés. Les infections les plus fréquemment rapportées sont des infections du site opératoire et des bactériémies. Par contre chez les nouveau-nés, population plus fragile, les épisodes sont principalement des bactériémies, avec un fort taux de décès notamment chez les enfants grands prématurés à très faible poids à la naissance. L'enquête rétrospective entre juin et septembre 2016 a montré que les cas groupés de bactériémies restent rares.

Dans la littérature, des cas groupés ont été décrits chez l'adulte dans des populations de patients immunodéprimés [2-4]. Chez le nouveau-né, des épisodes de bactériémies [1, 4] et d'infections intestinales sévères [5] ont été rapportés. Une revue de la littérature décrit 22 bactériémies concernant essentiellement des prématurés, un fort taux de décès est également observé [1].

L'enquête rétrospective et le bilan des signalements mettent en évidence tous deux que l'hypothèse la plus souvent privilégiée quant à l'origine de l'infection est une contamination à partir de l'environnement. En effet, *Bacillus cereus* est présent et persistant dans l'environnement hospitalier (surfaces des chambres, bloc opératoire, linge etc) [4, 6-8]. A partir de cet environnement hospitalier, des transmissions croisées peuvent être engendrées notamment par un non-respect des précautions standard et plus particulièrement un non-respect

de l'hygiène des mains avant la manipulation de dispositifs invasifs. La porte d'entrée la plus souvent décrite est un dispositif intravasculaire. Une des mesures essentielles de prévention des infections à *Bacillus cereus* est donc l'amélioration des pratiques autour de ces dispositifs. La piste alimentaire, fréquemment investiguée, n'est le plus souvent pas retenue comme origine de contamination. Dans de nombreux épisodes signalés, les investigations n'ont pas permis de conclure sur l'origine de l'infection. Par ailleurs, *Bacillus cereus* peut être considéré comme un contaminant de l'hémoculture, ce qui souligne la difficulté d'interprétation d'un résultat positif avec un germe ubiquitaire de l'environnement comme *Bacillus*. La prise en compte du contexte clinique est essentielle pour l'interprétation des résultats microbiologiques.

Les résultats de comparaison de souches dans ce type d'épisodes sont complexes à interpréter. Des similarités de souches ont été observées entre certains cas sans lien épidémiologique, ce qui peut évoquer l'existence d'un clone présent dans l'environnement et à tropisme particulier chez les nouveau-nés.

Dans des publications rapportant des cas d'infection ou colonisation à *B. cereus* de patients hospitalisés, lorsque des comparaisons de souches cliniques et environnementales sont réalisées, les résultats sont partagés : les souches isolées de l'environnement sont souvent multi-clonales, avec quelques souches proches ou non distinguables des souches cliniques [3, 4, 8]. Dans d'autres publications, les souches isolées de la source de contamination suspectée sont différentes des souches cliniques, et les analyses ne permettent pas d'affirmer l'origine environnementale des cas cliniques [5]. Les techniques de comparaison existantes sont multiples (profil toxinique, RAPD, PFGE, séquençage du génome), ajoutant ainsi à la complexité d'interprétation des résultats.

### IV. Conclusion

Ces deux travaux ont permis de mieux documenter l'épidémiologie de *Bacillus cereus* chez les patients hospitalisés et notamment chez les nouveau-nés. *Bacillus cereus*, germe opportuniste de l'environnement, peut être à l'origine de cas groupés de bactériémies chez ces nouveau-nés. Les grands prématurés constituent une population particulièrement à risque. Une sensibilisation particulière des équipes en charge de ces patients à ce pathogène dont l'impact clinique et l'épidémiologie sont encore mal connus a été observée suite à l'alerte nationale. L'origine suspectée de ces contaminations est le plus souvent environnementale de sources diverses

(linge, alimentation, surfaces...), associée à une porte d'entrée par voie veineuse centrale, permettant d'apporter des pistes d'amélioration des pratiques.

### Remerciements

Merci aux établissements de santé qui ont participé à l'enquête rétrospective

Merci aux personnes qui ont réalisé les analyses microbiologiques : Christophe Batéjat, Anne Le Flèche-Matéos, et Vincent Enouf à l'Institut Pasteur ; Sabine Herbin, Agnès Chamoin à l'Anses ; Claire Poyart au Laboratoire de bactériologie de Cochin AP-HP ; Didier Lereclus, Michel Gohar et Nalini Rama Rao à l'Inra

- 7 Hosein IK, Hoffman PN, Ellam S, Asseez TM, Fakokunde A, Silles J, *et al.* Summertime *Bacillus cereus* colonization of hospital newborns traced to contaminated, laundered linen. The Journal of hospital infection 2013; 85(2): 149-54.
- 8 Turabelidze G, Gee JE, Hoffmaster AR, Manian F, Butler C, Byrd D, *et al.* Contaminated ventilator air flow sensor linked to *Bacillus cereus* colonization of newborns. Emerging infectious diseases 2013; 19(5): 781-3.

## Références

- 1 Hilliard NJ, Schelonka RL, Waites KB. *Bacillus cereus* bacteremia in a preterm neonate. Journal of clinical microbiology 2003; 41(7): 3441-4.
- 2 Balm MN, Jureen R, Teo C, Yeoh AE, Lin RT, Dancer SJ, *et al.* Hot and steamy: outbreak of *Bacillus cereus* in Singapore associated with construction work and laundry practices. The Journal of hospital infection 2012; 81(4): 224-30.
- 3 Dohmae S, Okubo T, Higuchi W, Takano T, Isobe H, Baranovich T, *et al.* *Bacillus cereus* nosocomial infection from reused towels in Japan. The Journal of hospital infection 2008;69(4):361-7.
- 4 Sasahara T, Hayashi S, Morisawa Y, Sakihama T, Yoshimura A, Hirai Y. *Bacillus cereus* bacteremia outbreak due to contaminated hospital linens. European journal of clinical microbiology & infectious diseases 2011; 30(2): 219-26.
- 5 Decousser JW, Ramarao N, Duport C, Dorval M, Bourgeois-Nicolaos N, Guinebretiere MH, *et al.* *Bacillus cereus* and severe intestinal infections in preterm neonates: putative role of pooled breast milk. American journal of infection control 2013; 41(10): 918-21.
- 6 Barrie D, Hoffman PN, Wilson JA, Kramer JM. Contamination of hospital linen by *Bacillus cereus*. Epidemiology and infection 1994; 113(2): 297-306.