



**Emergence de *Clostridium difficile* 027 :
implications pour l'alerte et la prévention
des infections nosocomiales en France.**

B. Coignard, F. Barbut, B. Hubert

**7èmes Journées Nationales d'Infectiologie
Bordeaux, 9 juin 2006**

C. difficile : agent, transmission et facteurs de risque

- *Clostridium difficile* : bacille Gram positif anaérobie sporulé
 - toxines A et B : entérotoxiques et cytotoxiques
 - 1^{ère} cause de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte
 - 15-25% des diarrhées post-antibiotiques
 - >95% des colites pseudomembraneuses
- Transmission oro-fécale (manuportage, environnement)
- Facteurs de risque
 - âge >65 ans
 - antibiotiques : céphalosporines, clindamycine, fluoroquinolones
 - hospitalisation
 - dissémination +++ autour des patients avec ICD (49%)
 - acquisition <4 j dans même chambre que patient avec ICD
 - persistance sur des supports inertes (semaines, mois)
 - facteurs modifiant l'écosystème digestif

Bartlett JG, *NEJM* 2002

Gerding DN, *CID* 2004

Mc Farland LV et al,
N Engl J Med 1989

Mc Farland LV et al, *J infect Dis* 1990



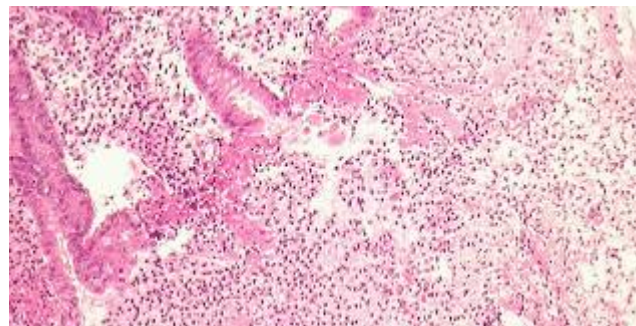
Infections à *C. difficile* : clinique

- **diarrhées simples post-antibiotiques**
 - modérées, signes généraux absents
 - endoscopie : muqueuse normale ou érosive
 - amélioration clinique en 2-3 jours après arrêt des antibiotiques (25%)
- **colites pseudomembraneuses**
 - diarrhée liquide abondante (>7 selles / jour)
 - fièvre (75%), hyperleucocytose
 - déshydratation extracellulaire, entéropathie exsudative
 - endoscopie : lésions aphtoïdes jaunâtres éparses ou confluentes
 - complications : choc septique, mégacôlon toxique, perforation, décès

Bartlett JG. *Clin Infect Dis* 1994
Kelly CP et al. *N Engl J Med* 1994



Endoscopie (Source : Hôpital Saint-Antoine, Paris)



Epithélium superficiel détruit (Source : Université Libre de Bruxelles)



Infections à *C. difficile* : bactériologie

- *C. difficile* non recherché dans coproculture « standard »
 - demande spécifique du clinicien : évoquer le diagnostic +++
 - règle des 3 jours ? recherche de *C. difficile* pour toute coproculture prescrite à patient adulte > 3^{ème} jour d'hospitalisation
- Mise en évidence des toxines dans les selles
 - test de cytotoxicité cellulaire avec neutralisation (méthode de référence)
 - tests immuno-enzymatiques détectant toxine A et/ou B
- Mise en évidence de *C. difficile* dans les selles
 - sur milieux sélectifs (CCFA) en anaérobiose
- Pratiques des laboratoires en France
 - 96 % recherche de toxines (dont 80% tests IE)
 - 72% culture à la recherche de *C. difficile*
 - 42% avec critères spécifiques pour la recherche de *C. difficile*

Sack RB et al, ASM 1980

Barbut F et al, CMID 2003



Infections à *C. difficile* : épidémiologie

- Origine nosocomiale mais aussi communautaire

- nosocomiales (>70%), souvent épidémiques

Svenugsson B et al, *J Clin Microbiol* 2003

- Incidence

Riley TV et al, *CID* 1995

- infections

- hôpital : 1 – 10 p. 1000 admissions
- communauté : 2 700 p. 100 000 antibiothérapies

Svenugsson B et al, *J Clin Microbiol* 2003
Olson MM et al, *ICHE* 1994
Alfa MJ et al, *J Clin Microbiol* 1998

- portage asymptomatique

- 3% des adultes sains
- à l'hôpital : 8 – 21% des patients acquièrent *C. difficile*

Beaugerie L et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2003

Bartlett JG. *Clin Infect Dis* 1994

- Mortalité

- 0,6 à 1,5%, mais 35 – 50% si CPM compliquée
- certificats de décès

McFarland LV et al, *N Engl J Med* 1989
Clabots CR et al, *J infect Dis* 1992

Miller MA et al, *ICHE* 2002
Olson MM et al, *ICHE* 1994

- GB, 2004 : 2 247 décès par ICD (2x > décès par SARM)
- France, 2000-2002 : 421 décès par ICD

Office for National Statistics, 2006

InVS / CepiDC, 2006



C. difficile : Amérique du Nord

- Emergence d'un clone hypervirulent depuis 2003
 - toxine binaire (+), hyperproducteur de toxines A et B (*tcdA* et *tcdB*)
 - **pulsotype NAP1, toxinotype III, PCR-ribotype 027**
 - délétion du gène *tcdC* (répresseur de la transcription de *tcdA* et *tcdB*)
 - résistant aux fluoroquinolones
- Evolution préoccupante
 - % du total des souches de *C. difficile*
 - 2/3 des souches isolées au Québec
 - 51% dans certains hôpitaux des Etats-Unis
 - augmentation de l'incidence des ICD
 - Québec : x5 en 10 ans
 - Etats-Unis : idem depuis 1987, x2-3 depuis 1996
 - augmentation de la sévérité des ICD
 - Québec : 10-20% formes sévères
 - Québec : létalité x3 (13,8%)
 - moins bonne réponse au métronidazole ?

Loo VG et al, *N Engl J Med* 2005

McDonald LC et al, *N Engl J Med* 2005

Loo VG et al, *CMAJ* 2004
Pepin J et al, *CMAJ* 2004

Archibald LK et al, *JID* 2004
McDonald LC et al, *Emerg Infect Dis* 2006

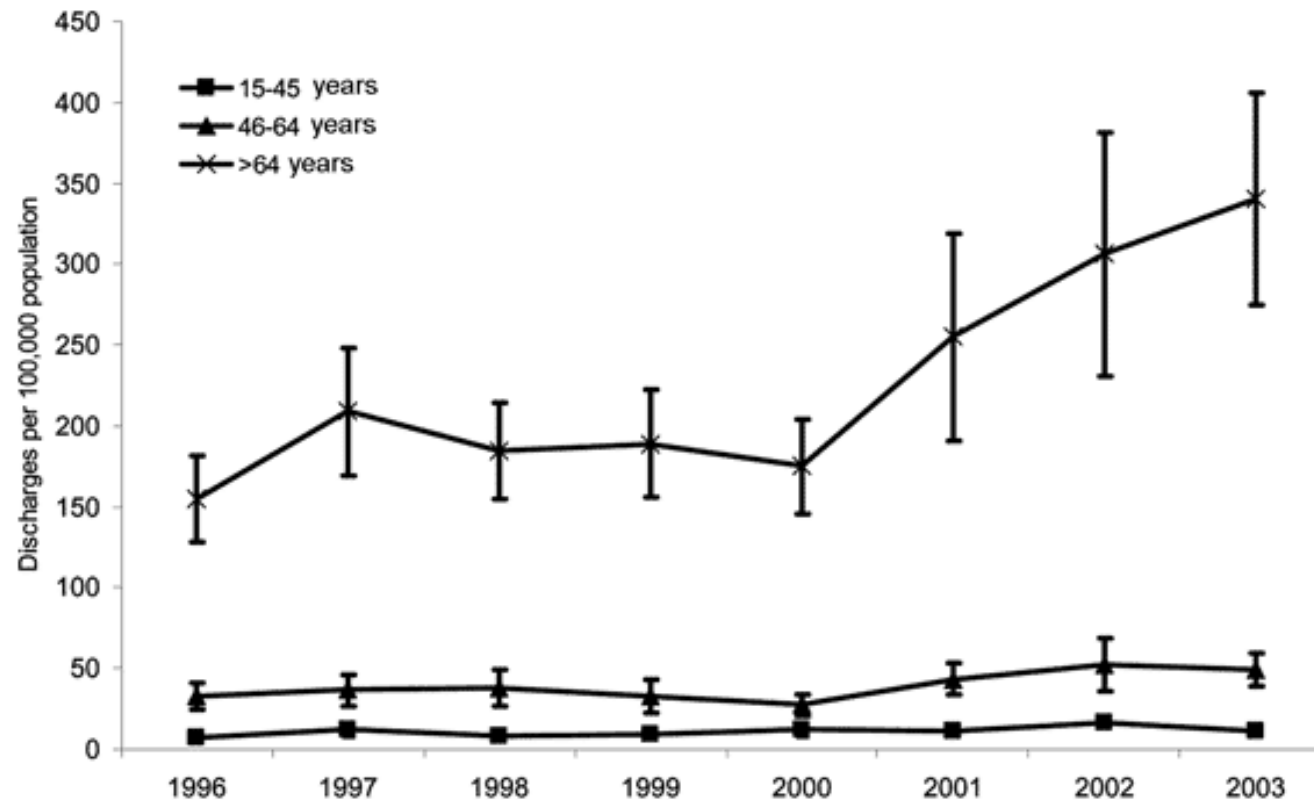
Pepin J et al, *CMAJ* 2004 ; INSPQ, 2006

Pépin J et al, *CMAJ* 2005

Gerding DN, *CID* 2004
Loo VG et al, *CMAJ* 2004
Musher DM et al, *CID* 2005



Etats-Unis : hospitalisations avec ICD, par classe d'âge et année, 1996 – 2003



Superbug overtakes hospitals

Superbug death toll still rising

Jun 2004

Infections microbiennes préoccupantes

Une bactérie a causé plus de morts l'an dernier à Montréal que le SRAS à Toronto

LA PRESSE

personnes sont mortes. Comparativement, 44 personnes sont décédées en Ontario à la suite du syndrome respiratoire sévère aigu (SRAS).
» Voir INFECTIONS en A4

Sherbrooke hospital superbug killed 100

secret, il report

DILAPIDATED FACILITIES PAID Expert links epidemic of C. diff on health-care resources. 'We are p

Jumpy Montrealers avoiding hospitals

FEAR CONTRACTING BACTERIAL INFECTION

Patients seeking advice, simple reassurance in wake of 79 deaths linked to potent bug

AARON DERFEL GAZETTE HEALTH REPORTER

Hospitals across Montreal are fielding calls from anxious patients who are

catching an aggressive strain of intestinal bacteria blamed for the deaths of at least 79 people since last year. Some Montrealers have decid-

cancelling blood tests or appointments. A 75-year-old heart patient called The Gazette yesterday to share his fears about the highly contagious bacterium, Clostridium difficile, which can cause repeated bouts of diarrhea and resist common antibiotics. "If I go in as an inpatient, I'm worried that I could end up like the 79 that died," said the Côte

des Neiges pensioner, who didn't want his name published. At the Jewish General Hospital, where 16 patients have died, the blood test centre was eerily quiet at 9:15 a.m. A few patients sat in the waiting area. A woman who went there to have her blood drawn said the centre is usually packed at that hour.

Please see STRAIN, Page A3

The Gazette

Bactérie C. difficile: Québec crée un comité d'expert.

PASCALÉ BRETON

Après une opération au genou et un traitement aux antibiotiques, Susan McDougall a soudainement eu des poussées de fièvre et de la diarrhée. Deux symptômes de la bactérie Clostridium difficile, qui auraient dû mettre la puce à l'oreille du personnel de l'hôpital.

Après six jours d'hospitalisation à l'Hôpital général juif de Montréal, M^{me} McDougall a été renvoyée dans un centre de réadap-

pital, mais ce n'a pas été détecté avant que je sois au centre de réadaptation. J'avais de la fièvre, de la diarrhée, mais jamais on ne m'a demandé si j'allais bien. Au début, je pensais que c'était normal, que c'était simplement une conséquence de l'opération et des antibiotiques», raconte M^{me} McDougall.

Alors d'éviter la réputation d'huber tel incident, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté un comité d'experts pour tenter de comprendre les

« Les moyens ne sont pas très compliqués, mais ils sont compliqués à mettre en place parce qu'ils touchent tout le monde. C'est d'abord l'hygiène. Les gens doivent apprendre à se laver les mains en passant d'un patient à l'autre », indique le Dr Michel A. Surana, directeur général à la Direction des services de santé et de la médecine universitaire au ministère, en précisant que le personnel médical a encore du progrès à faire en cette matière.

tion des médecins microbiologistes infectiologues du Québec. Les patients eux-mêmes doivent être vigilants, principalement lorsqu'ils prennent des antibiotiques. « Le patient devrait toujours aviser son médecin de douleurs abdominales ou de hausses de température inexplicables. Ces symptômes peuvent survenir quelques semaines après l'arrêt des antibiotiques », précise le Dr

La population ne doit pas dire pour autant de pres médicaments, mais « la d'antibiotiques devrait être justifiée. Il ne faut pas stuer supés de 100 pour prendre des antibiotiques », dit le pharmacien affirme le Dr Péter. Depuis environ un an, le taux de Montréal font la recrudescence des cas d' Avant l'écllosion des cas, des ins voyant de 2

Superbug most lethal in 10 years - experts

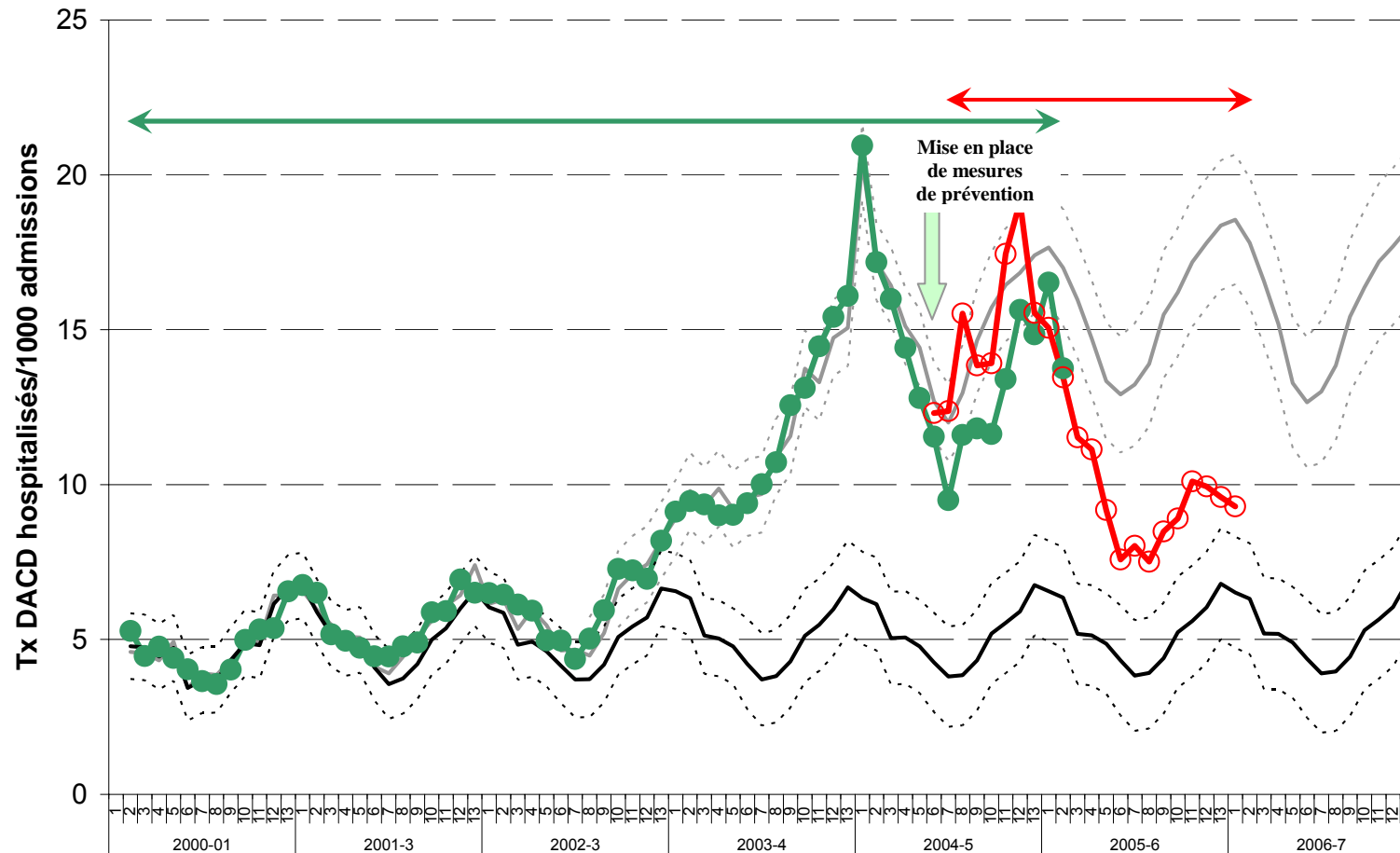
APPEARS TO HAVE MUTATED 18 MONTHS AGO Microbiologists and physicians have been studying bug for six months to confirm it's a new strain originating in Montreal

AARON DERFEL GAZETTE HEALTH REPORTER

The virulent strain of bacterium that has killed at least 79 people in Montreal since last year is

A similar outbreak of C. difficile has struck hospitals in Ontario, where 30 people have died in the U.S. outbreak, doctors are reporting a surge in C. difficile infections and worrying cases microbiology -

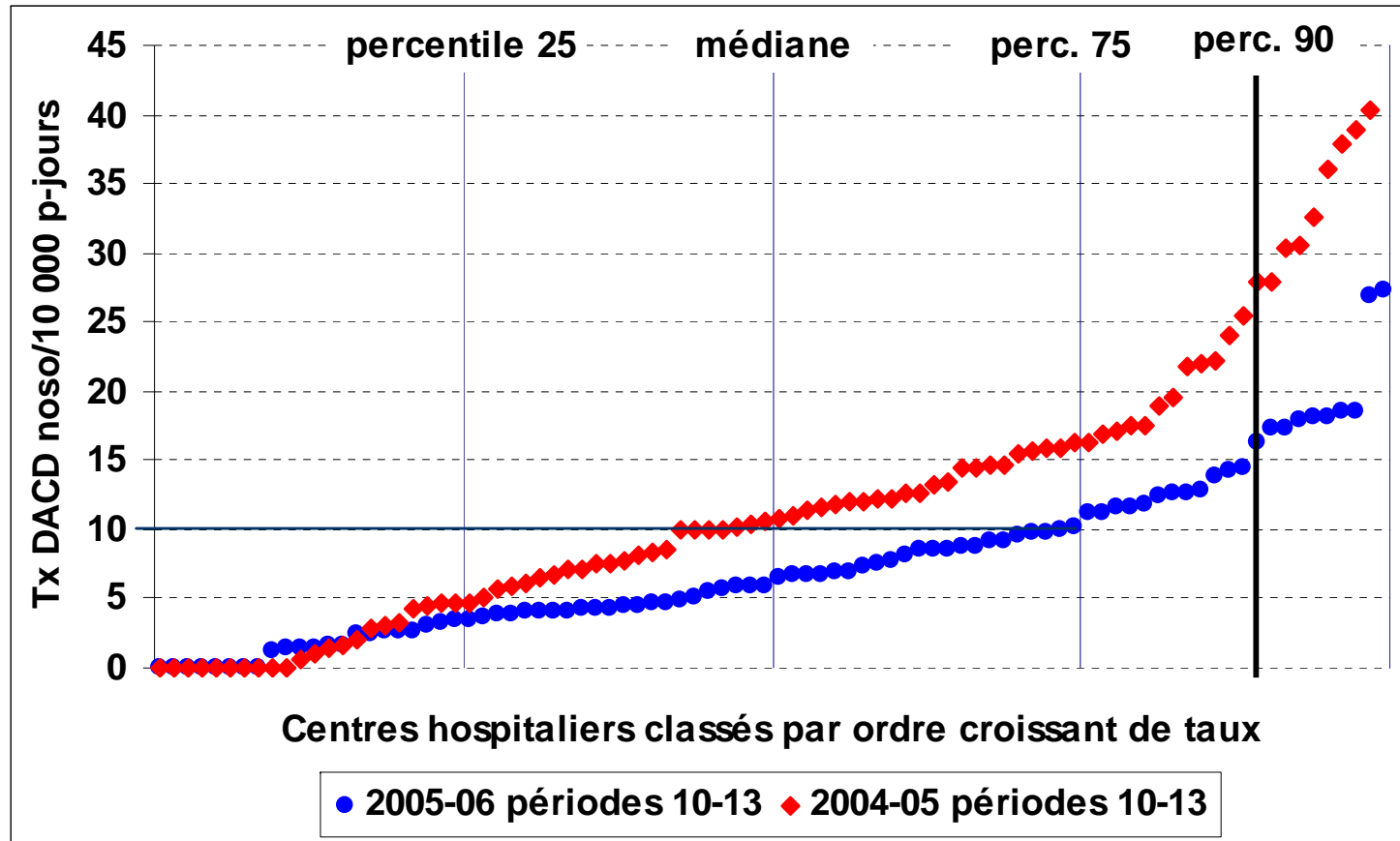
Québec : évolution de l'incidence des ICD, 2000 – 2006 (taux p. 1000 admissions)



Source : MedEcho et surveillance provinciale (INSPQ, B. Hubert)



Québec : distribution des taux d'incidence, comparaison 2004/2005 – 2005/2006

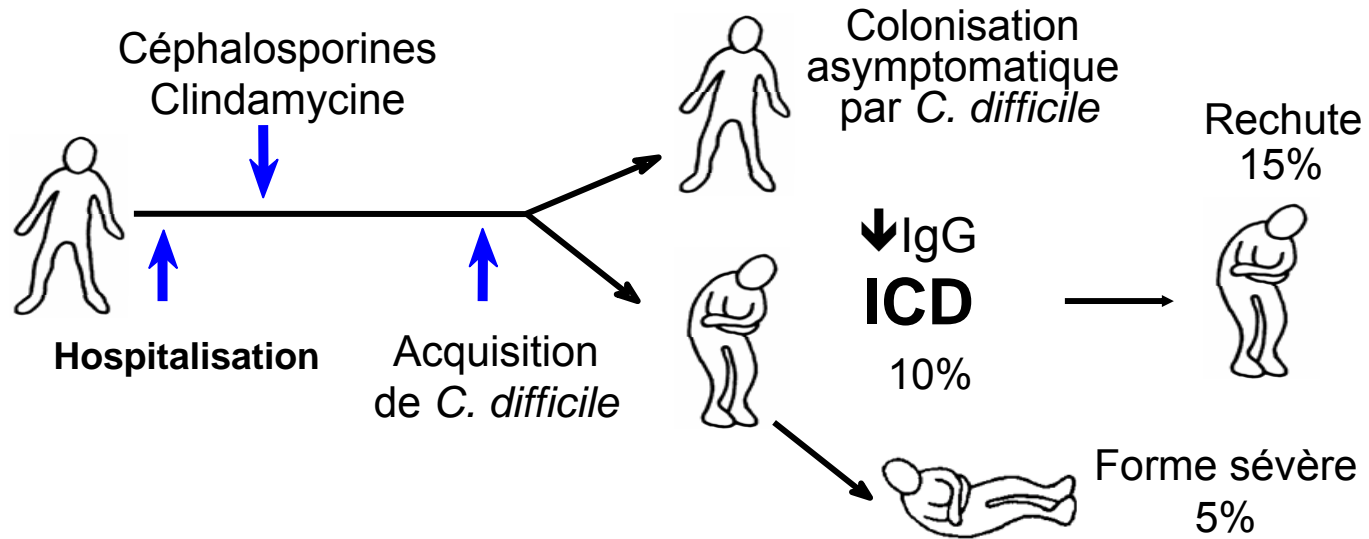


Source : surveillance provinciale (INSPQ, B. Hubert)

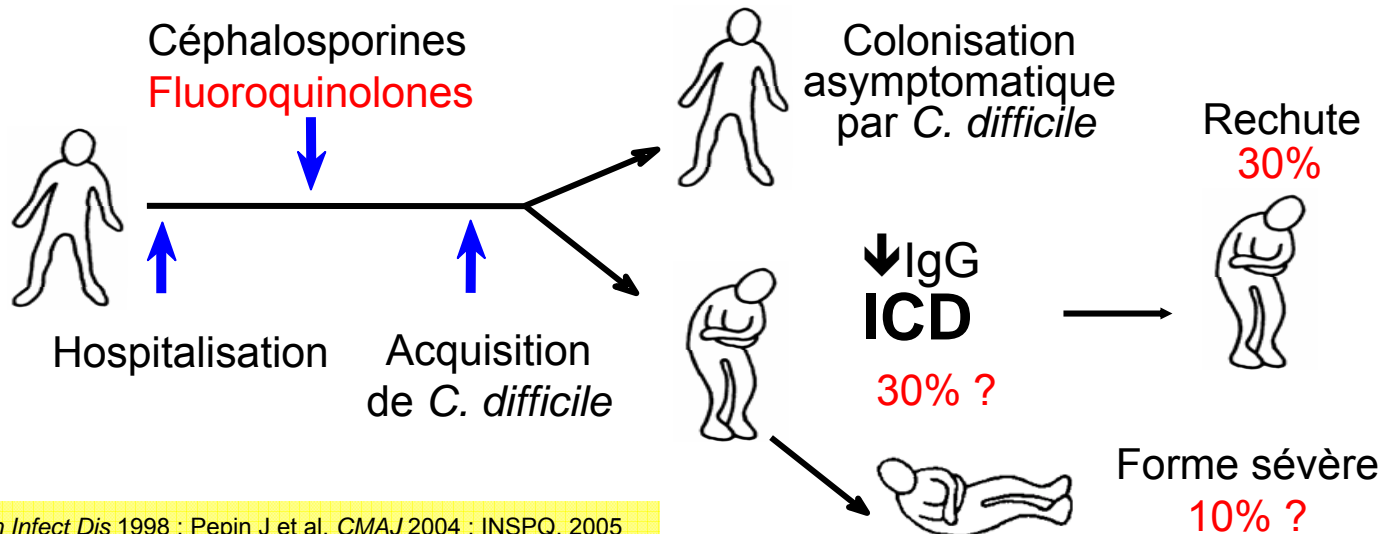


Pathogénèse des ICD selon le type de souche

**NAP2
001**



**NAP1
027**



C. difficile : Europe

- Epidémies « 027 » en Belgique
 - 4 hôpitaux depuis 2005 (épisodes depuis 2003)
 - renforcement de la surveillance en cours
- Epidémies « 027 » en Grande-Bretagne
 - Stoke Mandeville Hospital, Aylesbury (2004 –)
 - ~50 hôpitaux en Angleterre début 2006
 - impact médiatique fort
 - *mandatory surveillance* (NHS)
 - *random sampling scheme* depuis 2004
- Epidémies « 027 » aux Pays-Bas
 - 7 hôpitaux depuis 2005
 - renforcement de la surveillance
- Etude ESGCD 2005 (38 hôpitaux, 14 pays)
 - 20/414 (4,8%) souches toxigènes de PCR-ribotype 027

Joseph R et al, *Eurosurveillance* 2005

Smith A et al, *Eurosurveillance* 2005



van den Hof et al, *Eurosurveillance* 2006

Barbut F et al, *ECCMID* 2006



C. difficile : France avant 2006

- Signalements d'ICD 2001 – 2005
 - n =33, 16 départements
 - aucune tendance temporelle ou spatiale
 - 18 cas sporadiques
 - 15 cas groupés (médiane : 3 ; [2 – 45])
 - 7 avec ≥ 1 décès signalé
 - épisodes contrôlés
 - pas d'expertise de souches via CNR
- La souche 027 circulait déjà à bas bruit
 - Paris, 131 souches (2000-2004) :
11% toxine binaire (+), 3 toxinotype III dont 1 souche 027
 - Montpellier, 199 souches (2004 – 2005) :
1 toxine binaire (+), toxinotype III

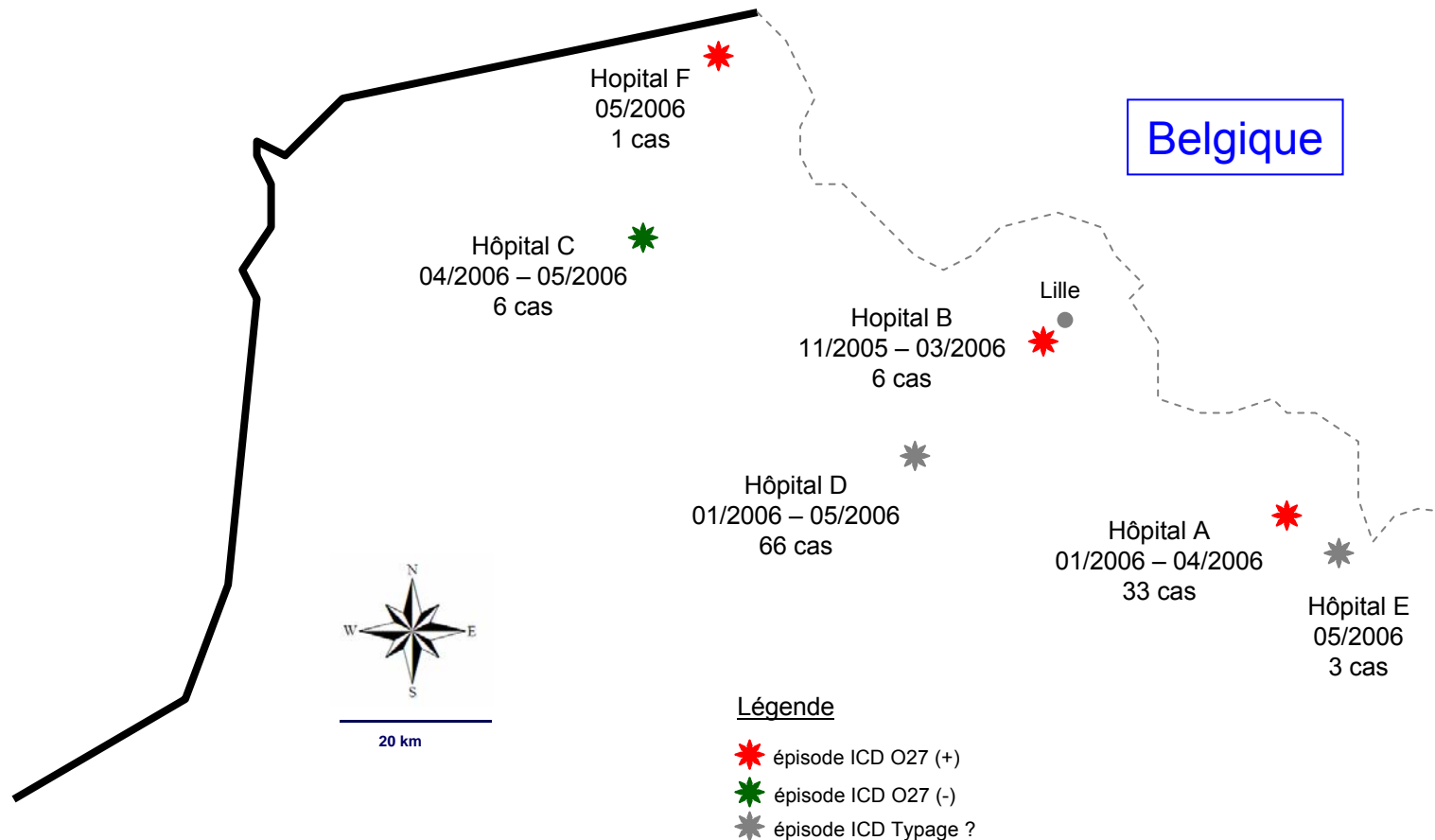


Gariazzo B et al, RICAI 2005

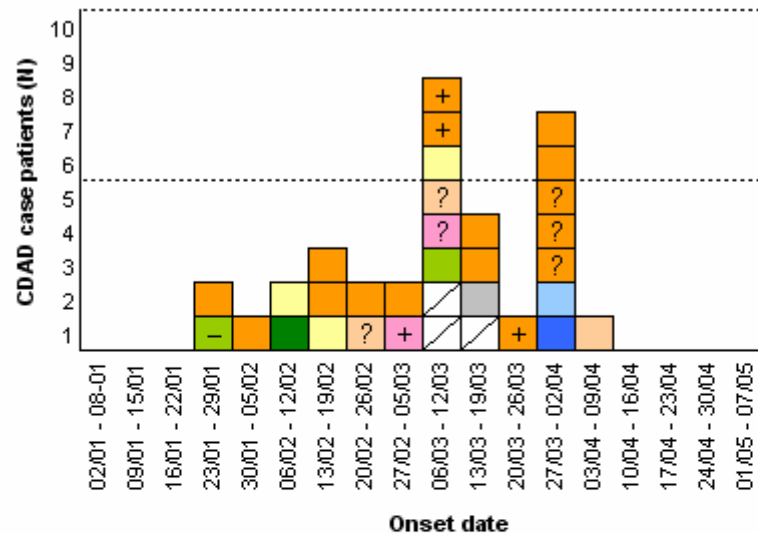
Boulier A et al, ECCMID 2006



C. difficile : France, 2006. Episodes investigués, Nord-Pas de Calais (n=6)

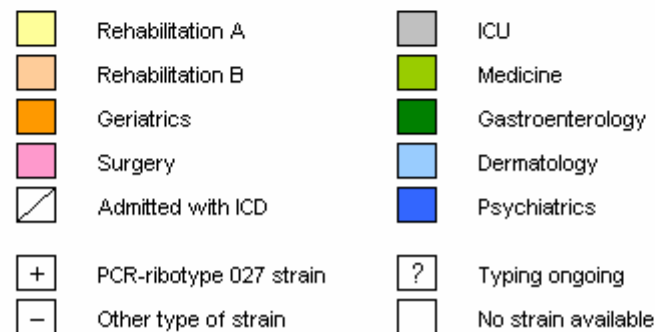


Cas groupés d'infections à *C. difficile*, Hôpital A, Nord, février à avril 2006



Au 06/05/06 :
- 14 souches / 33 cas
- 11 souches « 027 »

Au 31/05/06 :
- 40 cas (6 importés)



Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Poujol I, Carbonne A, Barbut F, Petit JC, Coignard B.
First cluster of *C. difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report.
Euro Surveill 2006;11(5):E060204.1 <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp#1>



Infections à *C. difficile* : prévention

- Prévention des diarrhées simples

- prévention primaire = prescription antibiotique raisonnée
- réduction de prescription de certains antibiotiques corrélée à la réduction de l'incidence des ICD

Climo MW et al, *Ann Intern Med* 1998
Carling P et al, *ICHE* 2003
Khan R et al, *JHI* 2003
Pear SM et al, *Ann Intern Med* 1994

- Prévention de la transmission croisée

- diagnostic rapide des ICD
- isolement géographique / *cohorting* (levée 72h après fin des symptômes)
- précautions « contact »
- renforcement du port de gants
- renforcement du lavage des mains (action mécanique !)
- entretien des locaux : hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif

INSPQ, 2005

Boyce JM et al, *ICHE* 2002



C. difficile en France : préparation

- Guide Raisin : consultation publique juin 2006
<http://www.invs.sante.fr/raisin>
- Contenu
 - état des lieux des connaissances
 - définitions de cas
 - recommandations pour l'alerte et la surveillance
 - signalement des ICD sévères et des épidémies d'ICD (critère 1a ± critère 2)
 - promotion de la culture de souches pour expertise ultérieure
 - conduite à tenir (investigation)
 - structuration d'un réseau de laboratoires avec CNR pour expertise
 - recommandations de prévention et de contrôle ➔ CTINILS/CSHPF
- Mise en place d'une surveillance des ICD à échéance 2007 ?



Infections à *C. difficile* : conclusion

- Investiguer tout cas de diarrhée nosocomiale à la recherche de *C. difficile* en l'absence d'une autre étiologie évidente
- Si infection à *C. difficile* confirmée, de forme sévère ou épidémique, signaler l'épisode au CClin et à la Ddass
- Promouvoir la culture de selles pour expertise ultérieure des souches en lien avec le CNR Anaérobies
- Mettre en place des mesures de contrôle adaptées
- Instituer une surveillance des ICD pour évaluer leur impact
- Suivi via <http://www.invs.sante.fr/raisin> , rubrique « Alerte »

