

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE SPECIALISEE

Soutenu devant le jury interrégional
le 5 octobre 2009

par **Céline LEPRINCE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 6 mai 1987 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Etude de l'incidence et des facteurs de risques des infections à *Clostridium difficile* dans un Centre Hospitalier Universitaire

Président :

M. Alain REYNAUD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Nantes

Membres du jury :

M. Didier LEPelletier, Praticien Hospitalier – Nantes

M. Gilles POTEL, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Nantes

Mme Dominique NAVAS, Praticien Hospitalier – Nantes

Mme Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Angers

M. Benoist LEJEUNE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – Brest

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	4
RESUME.....	5
1^{ERE} PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES INFECTIONS A <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	
I. EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS	8
II. PATHOGENESE	10
1. Locus de pathogénicité.....	10
2. Pouvoir toxinogène.....	11
3. Variants de <i>C. difficile</i>	12
III. FORMES CLINIQUES D'INFECTIONS	13
1. Diarrhées simples.....	13
2. Colites pseudo-membraneuses	13
3. Autres formes sévères et complications.....	14
4. Récurrences	16
5. Porteurs sains.....	17
6. Mortalité.....	17
IV. FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIES DANS LA LITTERATURE	18
1. Facteurs de risque des ICD.....	19
2. Facteurs de risque des cas sévères.....	25
3. Facteurs de risque des récurrences	25
V. METHODES DIAGNOSTIQUES.....	26
1. Mise en évidence des toxines dans les selles.....	26
2. Mise en évidence de <i>C. difficile</i> dans les selles.....	27
3. Autres moyens de diagnostic de <i>C. difficile</i>	28
VI. TRAITEMENTS	29
1. Molécules utilisées.....	30
2. Traitement des formes sévères.....	31

3.	Traitement des récurrences.....	32
VII.	DISSEMINATION ET IMPACT DE <i>C. DIFFICILE</i> DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE	34
1.	Mode de diffusion de <i>C. difficile</i> dans les établissements de santé	34
2.	Emergence d'une souche clonale hypervirulente et épidémies hospitalières.....	36
3.	Impact économique et conséquences sur la qualité des soins dans les hôpitaux	37
VIII.	PREVENTION ET CONTROLE DE <i>C. DIFFICILE</i> DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE	38
1.	Mesures de prévention dans les établissements de santé	38
1.1	Prévention des ICD.....	38
1.2	Prévention de la transmission croisée de <i>C. difficile</i>	38
1.2.1	Amélioration du diagnostic	38
1.2.2	Isolément et précautions de type « contact ».....	39
1.2.3	Entretien des locaux	40
2.	Mesures à prendre en cas d'épidémie	40
3.	Mise en place d'une surveillance des ICD	41
3.1	Surveillance nationale	41
3.2	Surveillance dans les hôpitaux	42
2^{EME}	PARTIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	43
I.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	43
1.	Surveillance prospective des cas de <i>C. difficile</i> au CHU de Nantes	43
2.	Etude comparative de type cas-témoins	43
II.	MATERIELS ET METHODES	44
1.	Type et période d'étude.....	44
2.	Population d'étude	44
2.1	Surveillance	44
2.2	Etude comparative de type cas-témoins.....	44
3.	Prélèvements et méthodes diagnostiques.....	46
4.	Recueil des données.....	46
4.1	Cas	46
4.2	Témoins.....	47
4.3	Données administratives	47
5.	Critères analysés	47
5.1	Surveillance	47
5.2	Etude comparative de type cas-témoins	48
6.	Saisie et analyse des données.....	49
III.	RESULTATS	50
1.	Surveillance.....	50
1.1	Analyse descriptive des cas.....	50

1.2	Incidence des ICD.....	52
2.	Etude comparative de type cas-témoins.....	53
2.1	Caractéristiques des cas et des témoins.....	53
2.2	Analyse des facteurs de risque d'acquisition des ICD.....	54
IV.	DISCUSSION	57
	CONCLUSION	63
	BIBLIOGRAPHIE	64
	ANNEXES.....	72
	ANNEXE 1 : Acronymes.....	72
	ANNEXE 2 : Définitions.....	74
	ANNEXE 3 : Détermination de l'origine de l'infection.....	75
	ANNEXE 4 : Fiche de recueil des données	76

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1. Photo d'une coloration de Gram d'un <i>C. difficile</i> (Université de Michigan, 2008)	6
Figure 2. Pathogénèse de l'infection à <i>C. difficile</i> et formes cliniques (d'après Coignard et Barbut, 2006)	10
Figure 3. Locus de pathogénicité et domaines des activités des toxines de <i>C. difficile</i> (d'après Kuijper et al. 2006).....	11
Figure 4. Photo d'une CPM observée à la recto-sigmoïdoscopie (d'après Fordtran, 2006)	14
Figure 5. Mégacôlon toxique observé à la radiologie (d'après Mark et al., 2004)	15
Figure 6. Recommandation pour le traitement d'un premier épisode d'ICD (d'après le HCSP, juin 2008)	32
Figure 7. Recommandations pour le traitement des récurrences des ICD (d'après le HCSP, juin 2008)	33
Figure 8. Modalités d'appariement des cas et des témoins.....	45
Figure 9. Evolution mensuelle du nombre et du type de cas d'infections à <i>C. difficile</i> au CHU de Nantes sur l'année 2008	51
Figure 10. Densité d'incidence et taux d'incidence des infections à <i>C. difficile</i> au CHU de Nantes sur l'année 2008 selon le secteur d'activité.....	52
Figure 11. Densité d'incidence et taux d'incidence des infections à <i>C. difficile</i> au CHU de Nantes sur l'année 2008 par pôle	53
Figure 12. Courbes de survie sans ICD des patients exposés aux C3G (cephal = 1) et non exposés au C3G (cephal = 0) réalisées par la méthode de Kaplan-Meier	56

TABLEAUX

Tableau I. Taux d'isolement de <i>C. difficile</i> et pourcentages de toxine positive dans les selles de différentes populations (d'après Barbut et Petit, 2001)	9
Tableau II. Facteurs de risque d'ICD statistiquement significatifs en analyse univariée et multivariée retrouvés dans la littérature.....	24
Tableau III. Comparaison des avantages et inconvénients de chaque méthode diagnostique (d'après Sunenshine et McDonald, 2006)	29
Tableau IV. Caractéristiques des cas d'infections à <i>C. difficile</i> au CHU de Nantes sur l'année 2008	51
Tableau V. Facteurs de risque associés à l'acquisition des ICD dans les services d'hospitalisation du CHU de Nantes. Analyse univariée par la méthode de Cox	55
Tableau VI. Facteurs de risque associés à l'acquisition des ICD dans les services d'hospitalisation du CHU de Nantes. Analyse multivariée par modèle de Cox.....	56

RESUME

Les infections à *C. difficile* (ICD) sont décrites dans la littérature depuis plus de 40 ans avec des formes cliniques plus ou moins sévères, de la simple diarrhée au mégacôlon toxique pouvant entraîner le décès du patient. *C. difficile* a été impliqué dans des épidémies hospitalières grâce à son pouvoir de diffusion et à la grande résistance dans l'environnement des formes sporulées. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de souches plus virulentes, notamment la souche 027, avec une résistance accrue aux antibiotiques. De nombreuses épidémies touchant préférentiellement les patients de plus de 65 ans ont ainsi été décrites en Amérique du Nord et en Europe. Depuis il est nécessaire de réaliser une surveillance des ICD dans les hôpitaux afin de prévenir les cas groupés et de détecter les souches émergentes. D'autre part, l'origine de ces infections est multifactorielle et l'étude des facteurs de risque reste difficile. Les antibiotiques représentent un facteur de risque majeur d'ICD, mais d'autres facteurs tels que l'âge, les séjours hospitaliers et l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons pourraient favoriser la survenue de ces infections. L'étude cas-témoins réalisée dans notre établissement avec des témoins diarrhéiques sans ICD a mis en évidence le rôle des céphalosporines de troisième génération dans la survenue des ICD. La prévention primaire de ces infections repose donc avant tout sur une politique de prescription raisonnée et un suivi des antibiotiques, notamment à large spectre.

MOTS-CLES :

***CLOSTRIDIUM DIFFICILE* – SURVEILLANCE – INCIDENCE – FACTEURS DE RISQUES – PREVENTION**

127 REFERENCES.

INTRODUCTION

Clostridium difficile est une bactérie qui a été décrite pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole à l'occasion de travaux sur le développement de la flore bactérienne intestinale des nouveaux-nés (Hall, O'Toole, 1935). Ce germe d'abord nommé *Bacillus difficilis* de part sa difficulté d'isolement en culture (croissance lente) a ensuite été classé dans le genre *Clostridium*.

La bactérie *C. difficile* est un bacille à Gram positif de 0,5 à 1,9 µm de diamètre sur 3,0 à 16,9 µm de longueur, généralement mobile grâce à une ciliature péritriche, anaérobie stricte et recouverte par une couche cristalline de surface (**Figure 1**). Ce germe peut se présenter sous une forme végétative ou sous une forme sporulée lui conférant une résistance dans l'environnement extérieur et sur les surfaces en milieu hospitalier. La sporulation de la plupart des souches peut être obtenue en 48 heures après culture sur une gélose *Brucella* au sang. Les spores sont subterminales à terminales, ovales et déformantes. Sur un milieu gélosé, les colonies sont plates de 3 à 5 mm, blanches à grises et non hémolytiques. Elles présentent un aspect de verre brisé et une odeur de « crottin de cheval ».

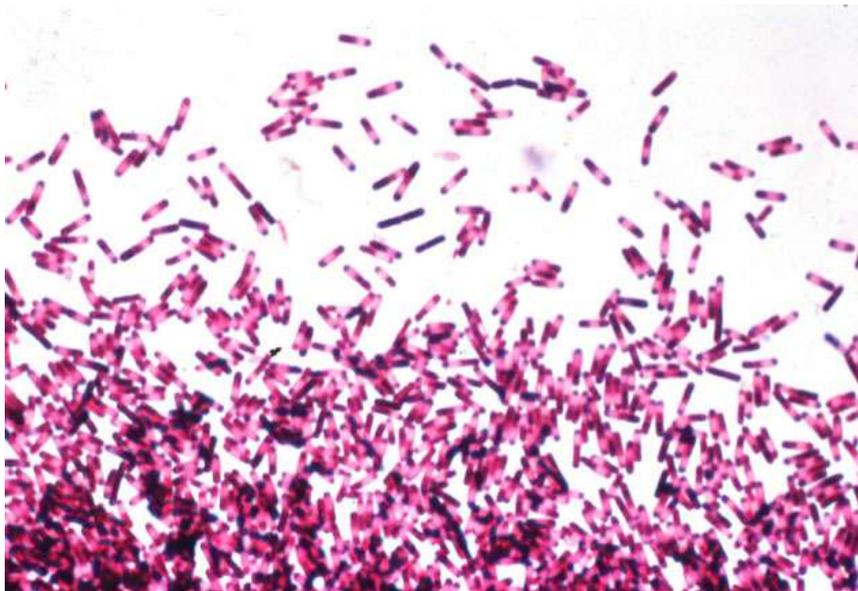


Figure 1. Photo d'une coloration de Gram d'un *C. difficile* (Université de Michigan, 2008)

Cette bactérie est retrouvée dans l'environnement (sol ou eau) sous forme sporulée et est un germe commensal de la flore intestinale de l'homme et de nombreuses espèces animales. Elle est résistante à de nombreux antibiotiques et aux produits désinfectants classiques.

A la fin des années 1970, *C. difficile* est reconnu comme un entéropathogène majeur et son implication est découverte dans les colites pseudo-membraneuses en 1978 (Bartlett *et al.*, 1978).

Cependant, l'existence de son pouvoir toxigène est mis en évidence seulement en 1982 avec la découverte de la toxine A (entérotoxine) et de la toxine B (cytotoxine).

Depuis, ce germe a été décrit dans des formes cliniques diverses plus ou moins sévères, de la simple diarrhée à la colite pseudo-membraneuse (CPM) compliquée pouvant entraîner le décès du patient. *C. difficile* est isolé dans la communauté, mais diffuse facilement dans les établissements de santé où de larges épidémies ont été décrites dans le monde entier. De nombreux facteurs de risque ont été étudiés, notamment les antibiotiques dont la clindamycine dès les années 1970. Mais les mécanismes d'acquisition restent complexes, multifactoriels et sont encore à l'étude. L'intérêt pour ce germe ne cesse d'augmenter avec l'émergence il y a quelques années de souches plus résistantes et plus virulentes comme la souche 027 responsable d'épidémies sévères dans les établissements de santé en Amérique du Nord puis en Europe (Hubert, 2007).

L'objectif de notre étude était de mesurer l'incidence des ICD au CHU de Nantes en 2008 et d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie et d'autres facteurs liés à l'hôte et à l'hospitalisation sur le risque d'ICD par une approche comparative prospective de type cas-témoins.

1^{ère} PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES INFECTIONS A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

I. Epidémiologie des infections

C. difficile est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales de l'adulte. Ce germe et sa toxine sont retrouvés dans 8 à 10% des diarrhées nosocomiales contrairement aux autres pathogènes intestinaux majeurs comme *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ou *Campylobacter* spp. isolés dans moins de 2% des cas (Barbut *et al.*, 1995). *C. difficile* est responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des cas de colites pseudo-membraneuses (Bartlett *et al.*, 1994).

La prévalence des infections à *C. difficile* (ICD) varie de moins de 1% à 10% chez les patients hospitalisés, et de 16 à 29% en période d'épidémies (McFarland *et al.*, 1999). L'incidence des ICD en milieu hospitalier s'exprime généralement en taux d'incidence pour 1000 admissions dans les services de court-séjour, et en densité d'incidence pour 10 000 journées-patients notamment pour les services de moyen et long séjour. L'incidence des ICD est variable et difficile à comparer entre les hôpitaux qui peuvent utiliser des définitions diverses et avoir un recrutement différent de patients. Aux Etats-Unis, Olson (1982-1991), Archibald (1987-2001), et Pepin (1991-2003) rapportent des taux d'incidence élevés d'ICD, de 4 à 20 cas pour 1000 admissions. Le NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) rapporte une densité d'incidence de 12,2 cas d'ICD pour 10 000 journées-patients entre 1987 et 1998 dans les hôpitaux américains participant à la surveillance. En Europe, les taux d'incidence semblent plus faibles avec des taux de 0,3 à 1,0 pour 1000 admissions d'après une étude européenne réalisée par Barbut *et al.* en 2003. De même, Barbut *et al.* (2007) ont relevé un taux d'incidence de 1,1 cas pour 1000 admissions et une densité d'incidence de 1,4 pour 10 000 journées-patients entre 2000 et 2004 dans un hôpital parisien. Les incidences sont en revanche plus élevées, même hors période épidémique, dans certains services à risque comme les unités de soins intensifs avec des densités d'incidence de 10 à 30 cas pour 10 000 journées-patients (Barbut et Lawrence respectivement en 2007).

Plus de 70% des cas diagnostiqués à l'hôpital sont d'origine hospitalière. Le taux d'acquisition varie entre 4 et 21% selon les services et selon la période (épidémique ou non), mais les patients restent asymptomatiques dans plus de 60% des cas (Barbut et Petit, 2001). Les taux d'acquisition peuvent être cependant très élevés en période épidémique chez des patients fragiles comme le montre l'étude de Delmée *et al.* (1987) avec un taux d'acquisition de 32% dans un service d'hématologie.

Peu d'études se sont intéressées au rôle de *C. difficile* dans la communauté. L'équipe de Beaugerie *et al.* a montré cependant en 2001 que les diarrhées liées aux antibiotiques étaient fréquentes dans la population générale et que *C. difficile* était retrouvé dans 8,7% des cas. L'extrapolation de ces résultats permet de considérer que ce germe est responsable de 1,5% des diarrhées liées aux antibiotiques et que 92 000 personnes développent chaque année en France une diarrhée liée à une souche toxigène de *C. difficile* (Barbut *et al.*, 2001).

Le portage asymptomatique est présent chez moins de 3% des adultes, mais est plus élevé chez les patients avec des antécédents d'hospitalisation ou ayant reçu des antibiotiques (entre 10 et 25%). Contrairement aux adultes, les nouveau-nés et les enfants de moins de un an sont porteurs dans plus de 50% des cas et présentent souvent un tableau asymptomatique malgré la détection de souches toxigènes de *C. difficile*. La pathogénicité du germe reste donc controversée dans cette population (**Tableau I**).

Tableau I. Taux d'isolement de *C. difficile* et pourcentages de toxine positive dans les selles de différentes populations (d'après Barbut et Petit, 2001)

Patients	Taux d'isolement de <i>C. difficile</i> avec toxines positives (%)	Test positif pour les toxines de <i>C. difficile</i> (%)
Patients avec colite pseudo-membraneuse	95-100	95-100
Patients avec diarrhée associée aux antibiotiques	15-25	10-25
Patients sans diarrhée mais avec une administration d'antibiotiques	10-20	5-10
Patients hospitalisés	10-25	2-8
Adultes asymptomatiques	<3	<0.5
Nouveau-nés asymptomatiques	5-70	5-63

Il existe 15 à 35% de rechutes (ou récurrences) parmi les patients ayant présenté une ICD selon les différentes études. Celles-ci surviennent la plupart du temps dans les 2 mois suivant le premier épisode malgré un traitement antibiotique adéquat et jusqu'à 6 mois après un premier épisode (Barbut *et al.*, 2000). Il s'agit soit de la persistance de la même souche (récidive) ou de l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection). La fréquence des rechutes est estimée entre 40 à 60% chez les individus ayant déjà présenté une première rechute.

Récemment, *C. difficile* a été responsable de nombreuses épidémies hospitalières d'abord aux Etats-Unis et au Canada puis en Europe, avec l'émergence d'une souche de *C. difficile* hypervirulente (Pepin, 2004 ; Loo, 2005 ; McDonald, 2006 ; Smith, 2005 et Kuijper, 2005). L'incidence et la sévérité des ICD ont ainsi été modifiées avec des taux d'incidence 5 à 10 fois plus élevés et un nombre de décès liés à ces infections multiplié par 3. Depuis, des réseaux de surveillance se sont mis en place au Canada et en Europe afin de suivre régulièrement les patients infectés par *C. difficile* et d'être réactif en cas d'épidémie.

II. Pathogénèse

La survenue d'une infection digestive liée à *C. difficile* fait intervenir quatre éléments concomitants ou successifs : une diminution de la résistance à la colonisation induite le plus souvent par une antibiothérapie, l'acquisition d'une souche de *C. difficile* (environnement contaminé, promiscuité avec des personnes infectées), la sécrétion de toxines par la bactérie, et l'absence de réponse immunitaire du patient (**Figure 2**).

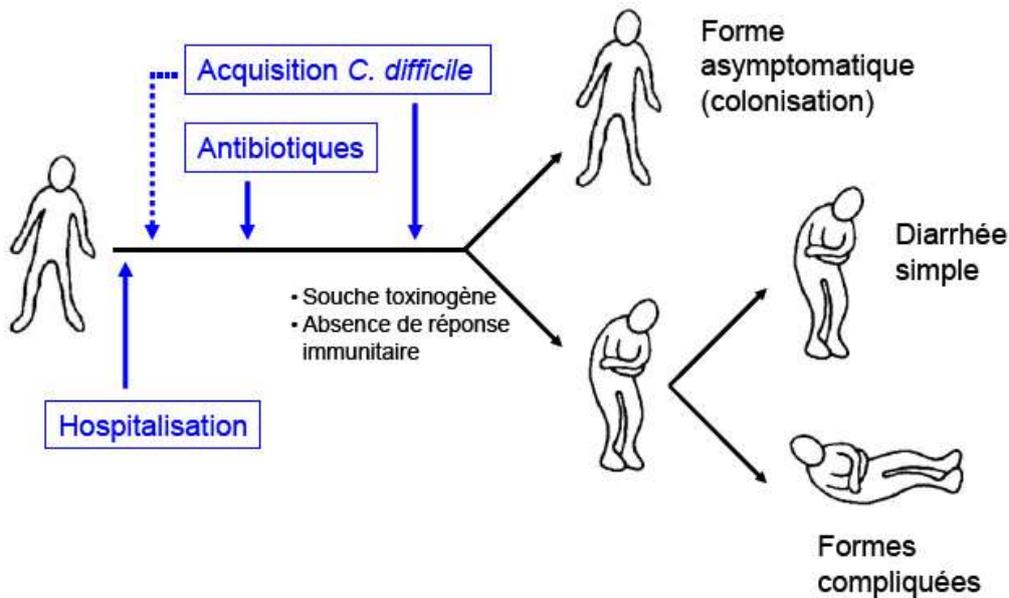


Figure 2. Pathogénèse de l'infection à *C. difficile* et formes cliniques (d'après Coignard et Barbut, 2006)

C. difficile est en effet une bactérie naturellement résistante à de nombreux antibiotiques et peut facilement proliférer lorsque la flore intestinale dominante a été détruite par une antibiothérapie. Le développement d'une infection dépend du pouvoir pathogène de la souche. Cette bactérie possède de nombreux facteurs de pathogénicité qui ne sont pas exprimés par toutes les souches. Parmi ces facteurs, la production de toxines A et B constitue une part prépondérante de son pouvoir pathogène.

1. Locus de pathogénicité

La plupart des souches pathogènes produisent simultanément les 2 toxines. Ces deux toxines, toxine A ou TcdA et toxine B ou TcdB, sont constituées d'une unique chaîne peptidique et sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB*. Ils sont portés avec deux gènes régulateurs *tcdC* et *tcdD* et un gène codant pour une porine (*tcdE*) par un même locus de pathogénicité.

L'expression de *tcdA* et de *tcdB* est régulée de manière négative par le gène *tcdE*. Ces deux toxines présentent une forte homologie de séquence et sont constituées sur le plan fonctionnel de trois domaines. Le domaine doué d'une activité toxique est situé à l'extrémité NH₂ terminale, le domaine responsable de la fixation aux cellules est situé à l'extrémité COOH terminale ; et au milieu de la chaîne peptidique se situe une région qui semble impliquée dans la pénétration dans les cellules (**Figure 3**).

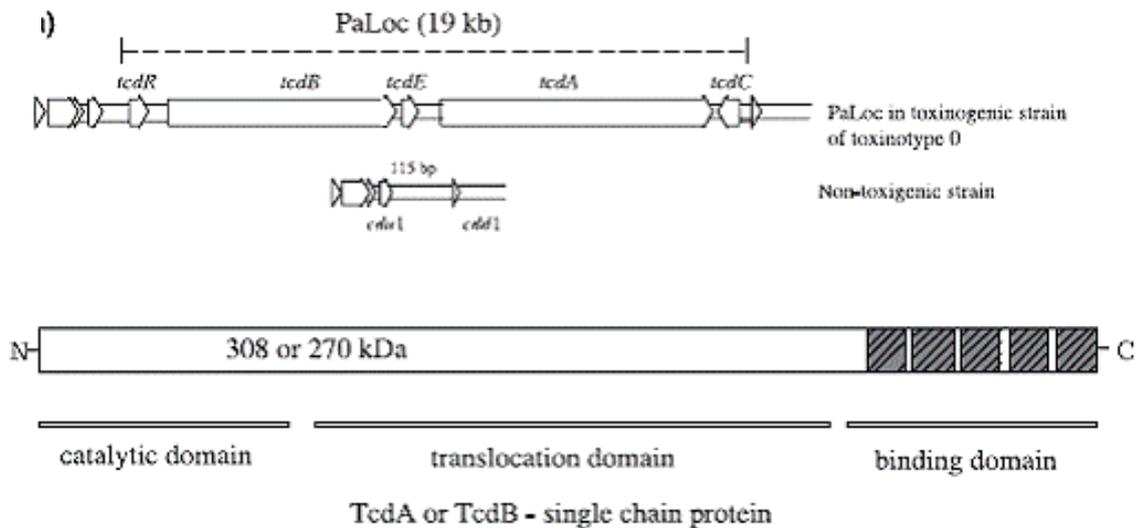


Figure 3. Locus de pathogénicité et domaines des activités des toxines de *C. difficile* (d'après Kuijper *et al.* 2006)

2. Pouvoir toxigène

Les toxines A et B sont cytotoxiques pour de nombreuses cellules : elles augmentent la perméabilité capillaire et peuvent provoquer des hémorragies (activité plus marquée pour la toxine A). La toxine A est capable de provoquer un afflux liquidien dans de nombreux modèles expérimentaux alors que cet effet n'est généralement pas observé avec la toxine B. Toutefois la toxine B semble renforcer l'action de la toxine A et des souches produisant uniquement de la toxine B sont capables de provoquer des infections expérimentales et sont douées d'un pouvoir pathogène naturel.

Au sein d'un écosystème modifié, ces deux toxines, dotées de propriétés entérotoxiques et cytotoxiques, agissent en synergie au niveau de la muqueuse digestive. Elles détruisent les jonctions serrées des entérocytes (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette) et induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria. En effet, après fixation sur un récepteur cellulaire, les toxines pénètrent dans la cellule par endocytose avant d'être libérées dans le cytoplasme.

Elles provoquent alors une glycosylation des protéines liant le guanosine triphosphate qui sont impliquées dans la formation du cytosquelette. La désagrégation du cytosquelette conduit à un arrondissement des cellules et à une altération des jonctions cellulaires. La désorganisation des épithéliums résulte également d'une activation des mécanismes apoptotiques mise en évidence aussi bien avec la toxine A qu'avec la toxine B. Il s'en suit une augmentation de la perméabilité se traduisant par une diarrhée. Dans les conditions naturelles, les cellules épithéliales du côlon sont les plus affectées. Les ICD se caractérisent par un afflux massif de neutrophiles et/ou la formation de micro-abcès ou de pseudo-membranes riches en neutrophiles. Cet afflux de neutrophiles résulte de la libération de TNF alpha et d'IL-8 par les monocytes et les macrophages, d'une stimulation de la phospholipase A2 (ce qui conduit à la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes) ainsi que de la libération de TNF alpha et d'histamine par les mastocytes.

Selon leur capacité à produire ces toxines, les souches de *C. difficile* se répartissent en trois groupes : les souches A-/B-, les souches A+/B+ et les souches A-/B+. Les toxines A et B sont capables de stimuler la libération de cytokines produites par les monocytes et les macrophages alors que seule la toxine A semble capable de déclencher la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes et d'activer les mastocytes.

C. difficile peut donc causer des diarrhées ou des CPM selon le potentiel de production des toxines et l'importance de l'inoculum. L'évolution de la maladie dépend aussi d'autres facteurs de virulence liés aux souches de *C. difficile* : sécrétion d'enzymes protéolytiques et autres toxines, capacité d'adhésion à la muqueuse digestive et susceptibilité de l'hôte. La faible réponse immunitaire des patients (immunité sérique antitoxine A) et les comorbidités associées (maladies sous-jacentes) pourraient favoriser les tableaux graves d'ICD. En effet, dans une étude publiée en 2000, Kyne *et al.* ont montré que l'absence de développement de réponse immune contre la toxine A (taux plasmatiques d'IgG) était associée à l'apparition de diarrhées et était un facteur de risque majeur de récurrences d'ICD.

3. Variants de *C. difficile*

Des polymorphismes et des délétions partielles au niveau de *tcdC* ont été décrits dans la littérature et sont à l'origine d'une augmentation de la production des toxines A et B. Suite à la survenue d'épidémies d'ICD aux Etats-Unis et au Canada en 2003 impliquant une souche de *C. difficile* plus virulente, une souche prédominante atypique de *C. difficile* BI/NAP1/027 a été isolée. Cette souche identifiée la première fois en 1984 était restée rare à ce jour (cas sporadiques). Elle est caractérisée par une résistance aux fluoroquinolones, possède un gène codant pour une toxine binaire, et une mutation du gène *tcdC* codant pour le régulateur négatif des toxines A et B.

Ces particularités génétiques semblent avoir un rôle dans la pathogénicité de la souche comme l'ont montré Warny *et al.* en 2005 avec la découverte d'une production de toxine A 16 fois plus importante et de toxine B 23 fois supérieure aux souches communes de *C. difficile*. Mais le rôle de la toxine binaire dans la virulence de la souche n'est pas encore totalement élucidé (Loo *et al.*, 2008). D'autres variants de *C. difficile* ont été découverts ces dernières années, en particulier une souche de ribotype 017 présentant une délétion de 1.7 Kb dans un domaine du gène *tcdA* et caractérisée également par une résistance aux fluoroquinolones.

III. Formes cliniques d'infections

Le diagnostic d'ICD doit être évoqué devant toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi lors d'iléus intestinal, particulièrement chez le sujet âgé avec des antécédents de traitement antibiotique. Les ICD peuvent présenter des aspects cliniques variables, de la diarrhée modérée aux colites sévères, avec des complications possibles comme le mégacôlon toxique ou l'iléus pseudo-chirurgical pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

1. Diarrhées simples

Dans les formes simples, les plus couramment rencontrées en cas d'ICD, le tableau clinique se résume à une diarrhée profuse, aqueuse et muqueuse, généralement modérée, et sans signes généraux (fièvre, douleurs abdominales) (Lalande *et al.*, 2004). Cependant, des formes modérées peuvent survenir avec des malaises, crampes abdominales, nausées et vomissements. L'examen endoscopique est la plupart du temps sans particularité avec une muqueuse normale ou érosive (érythème diffus).

L'ICD peut être plus sévère chez certains patients, la diarrhée étant associée à une fièvre, des douleurs abdominales plus violentes et des perturbations électrolytiques révélant une véritable colite infectieuse. La gravité de la forme dépend à la fois de la pathogénicité du germe et de la fragilité du patient.

2. Colites pseudo-membraneuses

La CPM est une forme sévère et représente 7 à 9% des ICD. Le premier cas de CPM a été décrit en 1893, trente ans avant la découverte de *C. difficile* chez une jeune femme au décours d'une chirurgie digestive.

A partir des années 1950, les tétracyclines et le chloramphénicol ont été impliqués dans la survenue des CPM, dont le nombre de cas a augmenté dans les années 1970 avec l'utilisation de la lincomycine et de la clindamycine (Tedesco, 1974).

Il s'agit d'une pathologie aiguë affectant la muqueuse du colon et du rectum caractérisée par la présence de pseudomembranes fibrineuses adhérentes à la muqueuse (Lalande, 2004). Ces pseudomembranes sont des plaques blanc-jaunâtre de 2 cm de diamètre adhérentes à la muqueuse colorectale qui résultent des ulcérations provoquées par les toxines de *C. difficile*. Ces ulcérations entraînent en effet le relargage de protéines plasmatiques, de mucus, de protéines inflammatoires apparaissant sur la muqueuse colorectale comme des pseudomembranes (Hookman et Barkin, 2009).

Les CPM se caractérisent par un début brutal avec des diarrhées profuses (> 7 selles / jour) non sanglantes, aqueuses ou muqueuses, souvent accompagnées de fièvre (75%) et de douleurs abdominales (70%). Des signes biologiques peuvent être associés mais sont non spécifiques : hyperleucocytose (jusqu'à 80 000 polynucléaires / mm³) et déshydratation extracellulaire liée à l'entéropathie exsudative.

La confirmation du diagnostic fait appel à l'endoscopie digestive qui permet de visualiser sur la muqueuse colique des lésions aphtoïdes jaunâtres appelées pseudomembranes (**Figure 4**), hautement spécifiques et presque pathognomonique de la maladie (Bouza *et al.*, 2005), mais pas toujours retrouvées lors de l'endoscopie.



Figure 4. Photo d'une CPM observée à la recto-sigmoïdoscopie (d'après Fordtran, 2006)

3. Autres formes sévères et complications

Certains patients peuvent présenter un tableau de colite fulminante (3 à 8 %). Elle se présente par des douleurs abdominales intenses, une distension abdominale, une fièvre, une hypovolémie, une acidose lactique et une hyperleucocytose élevée. Les diarrhées peuvent être absentes en cas d'iléus.

Les complications possibles de la colite fulminante sont un mégacôlon toxique ou une perforation intestinale. Un choc septique peut également survenir et entraîner le décès rapide du patient. La suspicion de mégacôlon toxique est réalisée devant l'observation d'une dilatation colique de plus de 7 cm associé à une toxicité systémique. La radiographie est l'examen qui permet de confirmer le diagnostic et de surveiller l'évolution qui peut se faire vers la perforation colique (**Figure 5**). Les patients présentant des colites fulminantes nécessitent la plupart du temps une résection chirurgicale par colectomie avec plus ou moins une iléostomie. En effet, la mortalité par mégacôlon toxique est élevée, entre 24 et 38% (Poutanen et Simor, 2004), et la réalisation d'une colectomie en urgence permettrait de la réduire (Lamontagne *et al.*, 2007).

Le diagnostic est néanmoins établi parfois qu'après le décès du patient dans ces cas sévères et la méthode de diagnostic est déterminante dans la survie de ces patients. En cas d'absence de diarrhée et de dilatation massive du colon, la recto-sigmoïdoscopie est contre-indiquée de par le risque de perforation et la radiographie est alors la méthode de choix et doit être réalisée rapidement.



Figure 5. Mégacôlon toxique observé à la radiologie (d'après Mark *et al.*, 2004)

Le nombre de cas sévères (mégacôlon, perforation colique, choc septique, colectomie ou décès dans les 30 jours) a significativement augmenté, de 6-10 cas par an entre 1991 et 1998, à 71 cas en 2003 suite à l'émergence de la souche 027 ce qui témoigne d'une pathogénicité plus importante de cette souche par rapport aux souches communes d'ICD (Pepin *et al.*, 2004).

Il n'y a pas de recommandations sur les tableaux d'ICD devant faire l'objet d'une hospitalisation. Wilcox (2004) suggère l'hospitalisation des patients présentant des signes généraux importants tels des troubles électrolytiques, une fièvre élevée, des douleurs abdominales sévères et des signes de distension colique, et de tout cas sévère faisant suspecter une souche 027.

Des infections extra-intestinales ont été décrites : cellulite, bactériémie, abcès et arthrite (Jacobs *et al.*, 2001), mais restent très rares (4/100000), et font intervenir des souches la plupart du temps non toxigènes (Garcia-Lechuz *et al.*, 2001).

4. Récurrences

Les récurrences d'ICD sont caractérisées par le développement d'un nouvel épisode d'ICD dans les 8 semaines après le premier épisode, la fin d'un épisode étant définie par la résolution des diarrhées suite à l'arrêt des antibiotiques et à la mise en place d'un traitement. Des diarrhées non résolutive malgré un traitement ne constituent donc pas un nouvel épisode d'ICD et sont considérées comme la persistance du premier épisode.

Elles surviennent la plupart du temps dans les deux mois qui suivent l'épisode initial et souvent quelques jours après l'arrêt du traitement comme l'ont montré McFarland *et al.* (1999) avec 58% des récurrences survenues dans la première semaine et une fréquence diminuant avec le temps. Mais Barbut *et al.* (2000) rapportent des récurrences d'ICD avec la même souche survenues 6 mois après l'épisode initial. L'étude de McFarland a montré également que la sévérité de ces épisodes de récurrences n'était pas augmentée par rapport à l'épisode initial.

Dans 50% des cas les récurrences sont liées à la persistance malgré un traitement bien conduit de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée (récidives), et dans 50% des cas à l'acquisition d'une nouvelle souche de *C. difficile* (réinfection).

Parmi les patients présentant une ICD, la prise en charge des patients présentant des récurrences multiples est difficile. En effet un patient présentant une première récurrence a plus de risque de faire des récurrences ultérieures (65% selon McFarland, 1994). On distingue ainsi deux populations de patients : ceux qui vont présenter une seule récurrence d'ICD avec un taux d'environ 20%, et les patients à haut risque de récurrences avec un taux entre 40 et 65% (McFarland *et al.*, 1999) et pour lesquels peu de solutions de traitement existent à l'heure actuelle.

5. Porteurs sains

Certains adultes sont porteurs asymptomatiques de *C. difficile* (< 3%), (Theilmann, 2005 et Klinger, 2000), mais les souches isolées sont le plus souvent non toxigènes. La mise en évidence de toxines de *C. difficile* dans les selles de patients adultes sains est exceptionnelle (<1%). Le portage dépend de la sensibilité du patient et de la promiscuité avec des personnes infectées (pression de colonisation).

Le pouvoir de diffusion de *C. difficile*, l'augmentation de la vie en institution, la fréquence des séjours hospitaliers particulièrement dans les services à prévalence élevée d'ICD, et la charge en soins élevée des patients sont des facteurs augmentant le risque d'exposition au germe et donc de colonisation. Le portage asymptomatique est donc plus élevé chez les patients avec des antécédents d'hospitalisation ou ayant reçu des antibiotiques (Barbut et Petit, 2001).

Une source animale a également été évoquée à l'origine de cas communautaires. En effet au Zimbabwe, *C. difficile* a été isolé dans 29% des fèces de poulets avec une toxine positive dans plus de 90% des cas et pourrait être une source de contamination des hommes par l'alimentation (Simango et Mwakurudza, 2008).

Les études réalisées n'ont pas permis de déterminer si le portage de *C. difficile* était une colonisation transitoire ou si ce germe pouvait être un composant de la flore digestive normale (Barbut et Petit, 2001). Mais être porteur sain ne semble pas augmenter le risque de développer une ICD et pourrait au contraire être un élément protecteur (Shim *et al.*, 1998).

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le portage asymptomatique de souches toxigènes est beaucoup plus fréquent (5 à 70%) et les pathologies à *C. difficile* sont rares. Néanmoins des souches toxigènes de *C. difficile* peuvent être à l'origine d'entéocolites chroniques ou récidivantes et nécessiter un traitement antibiotique spécifique (Lalande *et al.*, 2004).

6. Mortalité

Le taux de mortalité liée aux ICD dépend de la gravité de la forme clinique. Il est de moins de 1% pour l'ensemble des cas d'ICD (Olson *et al.*, 1994) lié aux complications des CPM, mais peut atteindre 50% en cas de complications par mégacôlon toxique ou perforation colique (Morris *et al.*, 1990).

Changela *et al.*, et Pepin *et al.* ont montré en 2004 des taux de mortalité plus élevés (19%) pour les patients ayant une ICD que pour des patients non diarrhéiques après ajustement sur les facteurs de risques connus, mais ceci a été observé en période épidémique sans doute avec des souches plus virulentes de *C. difficile*.

En effet, Bishara *et al.* ont montré en 2008, malgré un taux de mortalité important d'ICD à 30 jours (15%), l'absence de surmortalité chez les patients infectés par *C. difficile* parmi les patients hospitalisés pour une diarrhée liée aux antibiotiques.

La mortalité liée aux ICD est plus élevée dans les services à forte prévalence d'ICD, notamment en unités de soins intensifs (USI) et en réanimation. Lawrence *et al.*, ainsi que Marra *et al.*, ont rapporté en 2007 respectivement des taux de mortalité de 20% et de 27.6% dans ces services, et Campbell *et al.* une augmentation importante de la mortalité entre 2000 et 2006. L'âge et le score SOFA (qui permet de mesurer la sévérité de l'infection) seraient des facteurs de risques indépendants de décès lié à une ICD en USI (Marra *et al.*, 2007).

IV. Facteurs de risque identifiés dans la littérature

Pour les ICD acquises en milieu hospitalier, il est important d'évaluer les facteurs de risque d'acquisition de ces infections afin de pouvoir proposer des mesures de prévention adaptées et de diminuer le taux d'infections. Les nombreuses études réalisées sur le sujet depuis plus de 30 ans ont permis de mettre en évidence des facteurs de risque endogènes aux patients augmentant leur susceptibilité à l'infection (âge, immunodépression, comorbidités), et des facteurs de risque exogènes liés à l'exposition des patients (traitements, séjours hospitaliers, promiscuité avec des patients infectés). La connaissance du rôle de ces facteurs de risque est importante pour améliorer la prise en charge des patients.

L'interprétation des résultats des études épidémiologiques doit être réalisée en fonction de plusieurs paramètres : la méthodologie de l'étude, le type d'analyse réalisée (univariée ou multivariée) et la prise en compte des facteurs de confusion. En effet, les problèmes rencontrés avec les études sur les facteurs de risques d'ICD sont l'utilisation d'un groupe témoin incorrect, le manque de précision à cause de petits échantillons, et l'absence de contrôle des biais de confusion. La synthèse des résultats est donc difficile de par la diversité des méthodologies utilisées. Les études cas-témoins, en particulier, diffèrent selon les critères d'inclusion des témoins (diarrhéiques ou non, recevant des antibiotiques ou non, dépistés ou non pour la toxine de *C. difficile*) et les facteurs de risque observés peuvent être des facteurs favorisant le risque de diarrhées à *C. difficile*, d'acquisition de *C. difficile* parmi des patients diarrhéiques, ou de colonisation à *C. difficile*. Il faut donc rester prudent dans l'interprétation de ces résultats et ne pas perdre de vue l'objectif initial de l'étude.

1. Facteurs de risque des ICD

1.1 Age, comorbidités et durée de séjour

L'âge est un facteur de risque potentiel d'ICD qui a été étudié dans la plupart des études. A 65 ans, on observe en effet une diminution des défenses immunitaires, et les individus sont donc plus fragiles face au risque infectieux. Certaines études ont rapporté que l'âge avancé favorisait la survenue d'ICD avec des OR allant de 1 à 114. Cependant ces études ne mentionnaient pas toujours la limite d'âge étudiée et ce critère n'a pas toujours été retrouvé comme un facteur de risque d'acquisition des ICD (**Tableau II**). Les personnes de plus de 65 ans seraient néanmoins plus sensibles aux infections par la souche 027 décrite récemment.

Les comorbidités sont également étudiées comme facteur de risque d'ICD. L'évaluation de la sévérité des comorbidités est réalisée grâce à la construction de scores, le plus fréquemment utilisé étant le score de Horn classant la sévérité des maladies sous-jacentes en 4 niveaux : asymptomatiques, manifestations modérées, majeures et catastrophiques. Kimi *et al.* (2005) ont montré que l'index de Horn était plus sévère chez les patients infectés et était un facteur de risque d'ICD ($p < 0,0022$).

La durée de séjour représente un facteur de risque d'ICD par la pression de colonisation et la transmission de patients à patients élevée en milieu hospitalier. Une hospitalisation prolongée augmenterait donc le risque d'ICD avec des OR allant de 1 à 3,6 (Hutin, 1993 ; Chang, 2000 ; Harbarth, 2001 ; Baxter, 2008). Brown *et al.* (1990) ont montré qu'il y avait une forte association entre la durée d'hospitalisation antérieure et la survenue d'une ICD (OR = 14,9 IC95% [2,9 ; 140,7]) avec une différence de plus de 21 j chez les cas. Cependant, toutes les études ne précisent pas si cette durée de séjour est la cause ou la conséquence de l'ICD car les résultats ne sont la plupart du temps pas ajustés sur la durée d'exposition avant la survenue d'ICD.

L'âge, les comorbidités et la durée de séjours dans l'hôpital peuvent être liés et sont des facteurs de confusion à considérer pour l'étude du rôle des antibiotiques et d'autres facteurs de risque dans la survenue des ICD. Il est donc important que les résultats des études soient ajustés sur ces critères.

L'immunodépression est également un facteur de risque endogène des ICD, la diminution des défenses immunitaires étant à l'origine du développement de formes toxigènes pathogènes de *C. difficile* dans le tube digestif de l'homme. Les médicaments diminuant les défenses immunitaires des patients, tels que les corticoïdes à forte dose, les immunosuppresseurs et les chimiothérapies, peuvent donc favoriser une ICD. Blot *et al.* ont montré en 2003 que la chimiothérapie était un facteur de risque indépendant de survenue d'ICD dans un service d'Oncologie (OR = 6 IC95% = [1,5 ; 23,8]) et qu'il existait une potentialisation de l'effet lors de

l'association d'antibiotiques et d'une chimiothérapie (OR = 5,3 IC95% [1,1 ; 24,9]). L'hypothèse avancée est que la chimiothérapie faciliterait les altérations induites par les antibiotiques au niveau de la paroi intestinale, entraînant la prolifération et l'augmentation de la pathogénicité de *C. difficile*.

1.2 Antibiotiques

Les antibiotiques perturbent la composition des flores intestinales et permettent la colonisation de l'intestin par des souches endogènes ou exogènes de *C. difficile* qui développent des facteurs de virulence. À l'exception des aminosides administrés par voie parentérale, presque tous les antibiotiques peuvent favoriser la survenue d'une ICD par leur mécanisme d'élimination. La diarrhée débute habituellement 4 à 9 jours après le début de l'antibiothérapie, et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt de l'antibiotique (Fekety *et al.*, 1997). De plus, après une exposition aux antibiotiques à large spectre qui détruisent une grande variété de micro-organismes anaérobies, il existe une longue période de sensibilité, de vulnérabilité qui peut aller jusqu'à 3 mois pour retrouver une flore intestinale normale.

Les molécules les plus fréquemment impliquées sont celles ayant un spectre d'action large et susceptibles de perturber fortement les flores notamment à la suite d'une administration orale. Les pénicillines, les céphalosporines, et la clindamycine sont les molécules les plus souvent décrites comme responsables d'ICD. Mais presque tous les antibiotiques ont été impliqués dans les diarrhées à *C. difficile* même ceux utilisés pour leur traitement (métronidazole et vancomycine) (Bouza *et al.*, 2005).

L'étiologie des ICD reste multifactorielle et les études réalisées investiguent un ensemble de facteurs potentiels. Les méta-analyses montrent néanmoins une association forte et indépendante entre l'utilisation des antibiotiques et la colonisation ou l'infection à *C. difficile*. Les études cas-témoins concernant le rôle des antibiotiques ont été la plupart du temps réalisées par comparaison de cas (porteurs ou infectés) avec des groupes de témoins non diarrhéiques. Les résultats d'une première méta-analyse réalisée en 1998 par Bignardi *et al.* montrent que tous les antibiotiques constituent des facteurs de risque indépendants à la fois de colonisation (OR cumulé = 4,2 IC95% [3,1 ; 5,9]) et d'infection à *C. difficile* (OR cumulé = 5,9 IC95% [4,0 ; 8,5]) après ajustement sur d'autres facteurs de risque, sauf les tétracyclines. De plus, il semble exister une relation dose-effet (durée de traitement, multiples antibiothérapies). Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) représentent la classe la plus à risque, suivie des pénicillines, des quinolones, des aminosides, du métronidazole et de la vancomycine (Bignardi *et al.*, 1998).

Dans une deuxième méta-analyse réalisée par Thomas *et al.* en 2003, l'exposition aux antibiotiques est également rapportée comme un facteur de risque indépendant d'ICD avec un OR variant de 2,86 à 6,92 (pour les études ayant des contrôles appropriés) et des OR variant de 2,12 à 42 pour la clindamycine et de 3,84 à 26 pour les C3G.

D'autre part, les facteurs de risques d'infection à *C. difficile* ne sont pas forcément les mêmes que les facteurs favorisant la colonisation à ce germe. Une étude a montré en 2003 le rôle unique des antibiotiques dans les infections à *C. difficile* (OR = 3,0 IC95% [1,14 ; 7,92]), alors que l'âge (OR = 1,04 IC95% [1,00 ; 107]), la provenance d'un autre hôpital (OR = 2,13 IC95% [1,29 ; 3,50]), les céphalosporines (OR = 8,45 IC95% [2,99 ; 23,90]) et les autres antibiotiques (OR = 2,08 IC95% [1,25 ; 3,46]) étaient associés au risque de colonisation à *C. difficile* (Starr *et al.*, 2003).

Les antibiotiques sont donc des facteurs de risques d'infection et de colonisation à *C. difficile*. La survenue des ICD est liée à la fois à la politique d'utilisation des antibiotiques et à la résistance de *C. difficile*. Les antibiotiques à large spectre qui ont une action limitée sur *C. difficile* entraînent plus d'ICD que les molécules actives sur *C. difficile* car il existe une pression de sélection. Mais les antibiotiques initialement actifs sur *C. difficile* peuvent acquérir des résistances et favoriser par la suite les ICD. L'augmentation importante de la prescription des fluoroquinolones ces dernières années seraient en effet à l'origine de l'émergence de certains variants résistants et plus virulents de *C. difficile* (souches 027 et 017) (Cunningham et Dial, 2008).

1.3 Inhibiteurs de pompe à protons

D'autres médicaments peuvent entraîner une modification de l'écosystème digestif comme les laxatifs, les lavements barytés, les antiacides, les anti-histaminiques H2, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), et les ralentisseurs de transit. Les IPP, en particulier, sont connus pour favoriser la colonisation du tractus gastro-intestinal en altérant la flore gastro-intestinale. En effet, l'acidité gastrique est un élément de défense important contre les pathogènes ingérés, et de protection contre les infections intestinales, et sa diminution est un facteur de risque connu de survenue de diarrhées infectieuses telles que « la turista », la salmonellose et le choléra. L'hypothèse d'une association entre l'hypochlorhydrie et les ICD a été émise dès 1982, avant le développement des ICD (Gurian *et al.*, 1982). Les pompes à protons connues pour leur activité sur la muqueuse gastrique ont été également décrites dans le colon, mais leur activité reste peu claire. On peut supposer que la diminution de l'acidité gastrique à ce niveau résulterait en l'absence de stérilisation des micro-organismes ingérés.

L'association possible des IPP et des infections à *C. difficile* est soutenue par la description de cas d'ICD chez des patients traités pour des infections à *Helicobacter pylori* qui reçoivent une thérapie inhibitrice de l'acidité et un traitement antibiotique. D'autre part, l'augmentation de l'incidence des ICD pourrait être liée à l'augmentation de la prescription des IPP. Cunningham *et al.* (2008) montrent une augmentation constante et importante des prescriptions d'IPP en Angleterre et au Pays de Galles à partir de 2002 qui semble corrélée à l'augmentation des cas d'ICD. Mais les études analysant la relation entre IPP et *C. difficile* sont controversées et révèlent la difficulté à choisir un groupe témoin pertinent dans les études d'infections multifactorielles. Les études sur l'animal ont montré que les IPP étaient un facteur de risque indépendant d'ICD chez les souris (Kaur *et al.*, 2007). Chez l'homme, les résultats de 12 études montrent que ces anti-ulcéreux seraient également un facteur de risque indépendant d'ICD avec un OR combiné = 1,94 IC95% [1,37 ; 2,75] (Léonard *et al.*, 2007), mais Pepin et McFarland ne retrouvent pas d'association entre IPP et ICD. D'autre part, Dial *et al.* ont montré en 2004 que les IPP étaient un facteur de risque indépendant d'acquisition d'une diarrhée à *C. difficile* après ajustement sur l'âge, le nombre d'antibiotiques, et les comorbidités (OR = 2,6 [1,3 ; 5,0]). Ils suggèrent même un effet temps, en effet dose-réponse et un effet-classe. De même, Cunningham *et al.* ont montré en 2003 que le risque d'acquisition d'ICD était augmenté chez les patients avec un traitement associant les IPP à des antibiotiques et à une chimiothérapie, avec un OR atteignant 43,2 IC95% [5,7 ; 330,4].

Les IPP modifieraient donc le risque lié aux antibiotiques et à la chimiothérapie dans la survenue de diarrhées à *C. difficile*. Certains mécanismes des IPP restent cependant encore inconnus aujourd'hui : les spores de *C. difficile* étant résistantes à l'acide gastrique, le mécanisme par lequel les IPP augmenteraient le risque de survenue d'ICD est inconnu. De plus, on ne sait pas si les IPP altèrent la pompe H/K ATPase de la muqueuse colique car ce sont des molécules plus lentes à être transformées en leur forme active dans un environnement neutre ou basique (Dalton *et al.*, 2009).

1.4 Autres

L'implication des anti-histaminiques H2 et d'autres médicaments pouvant agir potentiellement sur la flore digestive ont été moins étudiés que les IPP, mais sembleraient moins impliqués que ces derniers. D'autres médicaments pourraient jouer un rôle dans les ICD et certaines études ont évoqué le rôle des antidépresseurs (Batzri, 1988 ; Abdel Salam, 2004 ; Kazakova, 2006) et des diurétiques (Raveh *et al.*, 2006) dans ces infections.

Les autres facteurs de risque sont représentés par les procédures portant sur le tube digestif (Brown *et al.*, 1990), les interventions chirurgicales digestives (Thibault *et al.*, 1991) et par l'utilisation d'une sonde naso-gastrique (Talon, 1995 ; Bliss, 1998 et Halim, 1997).

1.5 Proximité avec un patient porteur d'ICD

La vie en institution ou l'hospitalisation dans un service de soins accueillant des patients infectés par *C. difficile* est un facteur de risque élevé d'infection des autres patients. En effet, cette bactérie possède un pouvoir de dissémination très important par sa forme sporulée qui est augmenté lors de diarrhées profuses. Dans ce contexte, la fréquence des soins et la promiscuité des patients (lors de chambres à deux lits) conduit quasi-systématiquement à la colonisation du voisin de chambre d'un infecté en 3 à 4 jours. De plus, la grande résistance dans l'environnement (jusqu'à plusieurs mois) et aux détergents-désinfectants classiques rend difficile le bionettoyage et augmente d'autant plus le risque de transmission croisée.

Les différents facteurs de risques retrouvés dans la littérature et discutés précédemment ont été regroupés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II**). Les OR retrouvés par les auteurs sont assez différents mais il faut prendre en compte le fait que les méthodologies des études étaient diverses, que les ajustements n'ont pas toujours été réalisés sur les mêmes critères, et que l'épidémiologie des ICD a changé récemment. Ce tableau permet néanmoins d'avoir une idée générale de l'importance de chaque facteur de risque dans la survenue des ICD.

Tableau II. Facteurs de risque d'ICD statistiquement significatifs en analyse univariée et multivariée retrouvés dans la littérature

Facteurs de risque	OR (IC 95%)	Références
Age avancé (enfants exclus)	114,10 [1,40 ; 141,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
		McFarland <i>et al.</i> , 1990
	1,02 [1,01 ; 1,04]	Chang <i>et al.</i> , 2000
	1,01 [1,01 ; 1,02]	Baxter <i>et al.</i> , 2008
Maladies sous-jacentes multiples et sévères		McFarland <i>et al.</i> , 1990
		Halim <i>et al.</i> , 1997
	P < 0,0022	Kimi <i>et al.</i> , 2005
Procédures gastro-intestinales (hors chirurgie)	23,20 [2,10 ; 255,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Sonde naso-gastrique	19,70 [1,90 ; 118,10]	Talon <i>et al.</i> , 1995
	9,00 [1,02 ; 79,80]	Bliss <i>et al.</i> , 1998
		Halim <i>et al.</i> , 1997
Médicaments antiacides	3,20 [1,39 ; 7,34]	Nath <i>et al.</i> , 1994
Séjour en USI	39,20 [2,20 ; 713,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Hospitalisation prolongée	14,90 [2,90 ; 140,70]	Brown <i>et al.</i> , 1990
	3,60 [1,00 ; 13,00]	Hutin <i>et al.</i> , 1993
	1,03 [1,02 ; 1,04]	Chang <i>et al.</i> , 2000
	1,03 [1,01 ; 1,05]	Harbath <i>et al.</i> , 2001
	1,04 [1,03 ; 1,06]	Baxter <i>et al.</i> , 2008
Durée de traitement antibiotique	16,10 [2,20 ; 117,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Multiplés antibiotiques	1,60 [1,10 ; 2,40]	Thibault <i>et al.</i> , 1991
	2,86 [1,38 ; 5,99]	Halim <i>et al.</i> , 1997
Intervention chirurgicale digestive	4,70 [1,00 ; 21,00]	Thibault <i>et al.</i> , 1991
Chimiothérapie	6 [1,51 ; 23,80]	Blot <i>et al.</i> , 2003
		Halim <i>et al.</i> , 1997
Proximité d'un patient infecté par <i>C. difficile</i>	1,86 [1,05 ; 3,28]	Chang <i>et al.</i> , 2000
IPP	1,23 [1,03 ; 1,48]	Baxter <i>et al.</i> , 2008

2. Facteurs de risque des cas sévères

Plusieurs facteurs de risque pourraient favoriser les cas sévères d'ICD. L'âge supérieur à 70 ans (OR = 3,35 IC95% [1,48 ; 7,57]), la présence d'un iléus (OR = 3,06 IC95% [1,00 ; 9,39]), d'une image abdominale (OR = 13,54 IC95% [5,72 ; 32,07]), d'une hyperleucocytose supérieure à 20 000 (OR = 2,77 IC95% [1,28 ; 6,00]), d'une albuminémie inférieure à 2,5 g/dl (OR = 3,44 IC95% [1,56 ; 7,57]), et d'une créatininémie supérieure à 2 mg/dl (OR = 2,47 IC95% [1,04 ; 5,88]) seraient des facteurs de risque indépendants de survenue de cas sévères (Henrich *et al.*, 2009).

3. Facteurs de risque des récurrences

En 1999, McFarland *et al.* ont identifié l'âge avancé et une qualité de vie médiocre comme facteurs de risque indépendants de récurrences d'ICD. La méta-analyse réalisée par Garey *et al.* en 2008 retrouvait également l'utilisation d'antibiotiques après le diagnostic d'ICD, (OR = 4,23 IC95% [2,10 ; 8,55]), d'anti-ulcéreux (OR = 2,15 IC95% [1,13 ; 4,08]) et l'âge avancé (OR = 1,62 IC95% [1,11 ; 2,36]) comme facteurs de risque significatifs de récurrences d'ICD. Contrairement aux études précédentes, l'âge avancé semble davantage associé aux récurrences d'ICD qu'aux premiers épisodes. Ces récurrences sont donc préférentiellement observées chez des sujets fragilisés par l'âge (diminution des défenses immunitaires et présence de comorbidités) et par l'utilisation réitérée d'antibiotiques à large spectre.

D'autre part, elles semblent survenir la plupart du temps chez les patients présentant une faible réponse immunitaire. En effet, Kyne *et al.* ont montré en 2001 que les concentrations plasmatiques d'IgM contre la toxine A étaient significativement plus élevées chez les patients ayant présenté un seul épisode d'ICD que chez les patients ayant eu des récurrences d'infections (OR = 9,00 IC95% [1,60 ; 49,40]). Comme dans l'étude de Garey, l'âge de plus de 65 ans, la présence d'une maladie sévère (index de Horn = 4) et l'utilisation d'antibiotiques entre le premier épisode et la récurrence seraient également des facteurs de risque indépendants de survenue de récurrences d'ICD.

Si on ne peut agir sur les facteurs de risque endogènes liés à l'hôte (âge avancé, comorbidités, antécédents de séjours hospitaliers) dans la prévention des ICD, ces études ont néanmoins mis en évidence le rôle de la promiscuité des patients et de certains traitements (antibiotiques et IPP) dans la survenue des ICD sur lesquels il est possible d'intervenir en mettant en place des mesures de protection et une surveillance des prescriptions.

V. Méthodes diagnostiques

La recherche de *C. difficile* et de ses toxines est réalisée uniquement sur des selles liquides. Il s'agit d'un examen demandé spécifiquement dans un contexte clinique particulier (diarrhées profuses, iléus intestinal dans un contexte d'antécédent d'antibiothérapie).

Une description détaillée de la diarrhée, dont la couleur, la consistance et la fréquence des selles, est importante pour différencier la diarrhée à *C. difficile* des autres causes de diarrhées. L'interrogatoire du patient sur ses antécédents (immunodépression, intervention chirurgicale récente, traitement antibiotique, ICD, ou changement d'habitudes alimentaires) peuvent aider le praticien dans le diagnostic de cette pathologie (Schroeder, 2005).

Le diagnostic bactériologique permet de confirmer l'implication de *C. difficile* dans les symptômes du patient. Celui-ci repose sur la mise en évidence directe des toxines dans les selles ou sur l'isolement d'une souche toxigène de *C. difficile* (**Tableau III**).

1. Mise en évidence des toxines dans les selles

Plusieurs tests peuvent être utilisés pour mettre en évidence le pouvoir toxigène de *C. difficile* :

- *Le test de toxicité* : il est souvent considéré comme la méthode de référence. Il consiste à mettre en évidence l'effet cytopathique d'un filtrat de selles déposé sur une culture cellulaire. La spécificité de l'effet cytopathique doit être confirmée par une étape de neutralisation à l'aide d'un sérum anti *C. difficile* ou anti *C. sordellii*. Il détecte de l'ordre du picogramme de toxine B et est très spécifique. Néanmoins, il présente certains inconvénients : absence de standardisation (le choix des lignées cellulaires et de la dilution initiale des selles varie d'un laboratoire à l'autre), nécessité d'une infrastructure adaptée à la culture cellulaire, et difficulté d'approvisionnement en sérum anti-toxine.

- *Les tests immuno-enzymatiques* : ils permettent à tous les laboratoires de réaliser un diagnostic rapide d'ICD. Les tests de première génération étaient des tests de type ELISA réalisés en microplaques de titration. Les tests de deuxième génération sont des tests unitaires immuno-enzymatiques ou immuno-chromatographiques qui permettent d'obtenir un résultat en environ 30 minutes. Quelle que soit la méthode utilisée, ces tests détectent soit la toxine A seule, soit les deux toxines simultanément. Leur sensibilité varie selon les études de 52% à 95% par rapport au test de toxicité. Les tests détectant les deux toxines A et B simultanément sont aujourd'hui recommandés afin de mettre en évidence certaines souches A(-) B(+).

- *Les techniques de biologie moléculaire* : aucune méthode moléculaire n'est actuellement commercialisée pour le dépistage des toxines A et/ou B dans les selles. Des évaluations techniques de PCR en temps réel dépistant *tcbB* seule ou les gènes des deux toxines ont été récemment rapportées avec une excellente spécificité.

Elles permettent contrairement aux méthodes phénotypiques de comparer différentes souches (patients et environnement), de mettre en évidence une origine commune potentielle, et de confirmer la transmission croisée entre patients ou entre patient et environnement.

2. Mise en évidence de *C. difficile* dans les selles

- *La mise en évidence de la glutamate déshydrogénase (GDH)* : il s'agit d'une enzyme caractéristique de *C. difficile* qui peut être mise en évidence dans les selles par un test immuno-enzymatique. Le dépistage de la GDH est très bien corrélé avec les résultats de la culture.

- *La culture* : L'identification du germe en culture est lente et difficile, mais elle est considérée comme la technique la plus sensible, elle permet la détection de *C. difficile* dans l'environnement et elle permet un typage des souches. La température optimale de croissance est comprise entre 30°C et 37°C. *C. difficile* peut être isolé sur milieu sélectif contenant de la cyclosérine et de la céfoxitine. Après 48 heures d'incubation en atmosphère anaérobie à 37°C, les colonies sont facilement identifiables : 5-10 mm de diamètre, contours irréguliers, mates, non hémolytiques (sur gélose au sang), blanches à grises. Les colonies observées à la loupe binoculaire ont un aspect en verre brisé et l'odeur des cultures évoque celle du crottin de cheval (dû à l'émission de crésol). Sur certains milieux, les colonies présentent une fluorescence vert-jaune sous lumière ultraviolette. L'identification se fait à l'aide de galeries biochimiques. *C. difficile* est caractérisé par présence d'une proline arylamidase et/ou d'une leucine arylamidase. L'identification peut également se faire par un test d'agglutination avec un latex sensibilisé par des anticorps anti-glutamate deshydrogénase.

- *La culture toxigénique* : La culture seule ne permet pas de dire si la souche est toxigène ou non. Il est donc recommandé de déterminer le pouvoir toxigène de la souche isolée : ceci est réalisé par la culture toxigénique. La détermination du pouvoir toxigène de la souche peut se faire par PCR à partir des colonies de *C. difficile*, par le test de cytotoxicité ou par des méthodes immuno-enzymatiques à partir du surnageant d'un bouillon de culture de la souche (après 3 jours environ pour atteindre une production maximale de toxine).

La culture toxigénique est une méthode particulièrement sensible pour le diagnostic d'ICD. Une équipe a montré que 11% des patients ayant un test négatif de dépistage des toxines dans les selles mais une culture toxigénique positive présentaient des pseudomembranes à l'endoscopie. D'autres auteurs ont montré qu'environ 20 à 30% des cas d'ICD n'étaient identifiés qu'à partir de la culture toxigénique. Mais cette méthode est longue, complexe et difficilement applicable en routine.

La combinaison de la recherche de *C. difficile* en culture et du test des toxines sur les souches isolées permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic d'ICD et de récupérer 15% de prélèvements initialement négatifs pour la recherche de toxines (Bouza *et al.*, 2005).

Pour le diagnostic du clone épidémique 027, l'isolement en culture est une étape indispensable afin d'identifier son profil par PCR-ribotypage et de comparer la souche à une souche de référence épidémique (canadienne ou américaine) après envoi pour expertise à un laboratoire de référence.

3. Autres moyens de diagnostic de *C. difficile*

L'endoscopie n'est pas indiquée chez les patients ayant des symptômes classiques d'ICD et positifs pour les toxines de *C. difficile*. Elle est même contre-indiquée en cas de colite fulminante de part le risque de perforation. Néanmoins, cette méthode de diagnostic peut être utile lors de fortes suspicions d'ICD en l'absence de toxines positives et pour les formes atypiques dont les iléus. Elle permet notamment de réaliser un diagnostic rapide des colites pseudomembraneuses, l'observation des pseudomembranes étant pathognomonique de ce tableau d'ICD. Mais celles-ci ne sont pas présentes sur toute la surface du colon, en particulier, elles sont absentes du rectosigmoïde et localisées préférentiellement dans le colon proximal. La rectosigmoïdoscopie n'est sans doute pas le meilleur examen pour mettre en évidence les pseudo-membranes. Seppälä *et al.* (1981) ont montré en effet dans leur étude que sur 16 patients ayant une CPM prouvée, les pseudo-membranes étaient visualisées chez seulement 5 de ces patients par la rectosigmoïdoscopie contre 11 patients sur 13 avec la colonoscopie. La colonoscopie semble donc être la méthode diagnostique à privilégier pour le diagnostic des CPM.

En revanche, la radiographie est la méthode préférentielle en cas de colite fulminante, notamment lors de mégacolon toxique. Elle permet notamment de visualiser une dilatation intestinale, une aérocolie, la disparition des reliefs liés aux haustrations, un œdème important et permet de poser le diagnostic. Une surveillance régulière par radiographie doit être réalisée pour ces cas sévères afin de prévenir le risque de perforation (Hookman et Barkin, 2009).

Tableau III. Comparaison des avantages et inconvénients de chaque méthode diagnostique (d'après Sunenshine et McDonald, 2006)

Test diagnostic	Délai de réception du résultat	Sensibilité	Avantages	Inconvénients
Culture	72 h	89-100%	Nécessaire pour le typage moléculaire	Ne distingue pas les souches toxigènes
Test de toxicité (méthode de référence)	48 h	94-100%	Détecte les souches A-B+	Faux positifs Selon l'appréciation du technicien
Test immuno-enzymatique ELISA	2 h	95-100%	Simple Détecte les souches A-B+	Bonne sensibilité en cas de faible production de toxine
Test immuno-chromatographique	< 1h	60-85%	Simple et rapide	Ne détectent pas les souches A-B+
PCR temps réel	plusieurs j	100%	Comparaison des souches	Long
Endoscopie	2 h	51%	Diagnostic de CPM	Sensibilité faible

VI. Traitements

La pratique de l'arrêt des antibiotiques incriminés dans l'ICD est suffisante dans 15 à 20% des cas, et permet généralement la guérison du patient en 2 ou 3 jours. Cependant, ceci n'est pas toujours réalisable car l'arrêt de certains traitements n'est pas toujours possible chez les patients « sévères ». Ceci est particulièrement le cas dans les services où les patients bénéficient de nombreux traitements antibiotiques pour des pathologies mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement est d'autre part nécessaire lorsque les symptômes de l'ICD sont importants (diarrhées profuses et signes généraux). Les ICD survenant en milieu hospitalier sont donc la plupart du temps traitées. Deux molécules se sont avérées bactéricides sur les formes végétatives de *C. difficile* : le métronidazole et la vancomycine.

Lors de diarrhées importantes, notamment chez les enfants et les personnes âgées, il convient d'associer des solutés de réhydratation et des électrolytes pour prévenir le risque de déshydratation (McFarland *et al.*, 2000) et d'éviter les antipéristaltiques pouvant favoriser un mégacôlon toxique en diminuant l'élimination du germe.

1. Molécules utilisées

Suite à la découverte des diarrhées liées à *C. difficile*, la vancomycine a été la première molécule utilisée pour leur traitement avec une efficacité de 90% (Silva *et al.*, 1981 et Bartlett *et al.*, 1984). Dans les années 1980, le métronidazole a montré une efficacité comparable à la vancomycine avec une réponse clinique respectivement de 90 et 88% (Teasley *et al.*, 1983). De plus, le taux de récurrences n'était pas différent entre ces deux molécules (Surawicz *et al.*, 2000 et McFarland *et al.*, 2002). De par le coût élevé et le risque de sélection de germes résistants avec la vancomycine, le métronidazole est devenue la molécule de choix de traitement des ICD dans les années 1980 et encore aujourd'hui. L'American Gastroenterology Association et l'American Society for Health-System Pharmacists recommandent en effet dès 1997 l'arrêt de l'antibiotique responsable, une réhydratation du patient avec des solutés, et un traitement par métronidazole à une posologie de 500 mg trois fois par jour (ou 250 mg toutes les 6h) pendant une durée de 7 à 14 jours pour les patients dont la diarrhée persiste. La vancomycine administrée à une dose de 125 mg ou 500 g quatre fois par jour pendant 5 à 14 jours est recommandée pour les patients « sévères » (apparition d'iléus ou de colite fulminante), les intolérances et les contre-indications au métronidazole (femmes enceintes et enfants de moins de 10 ans) et les résistances au métronidazole (Fekety *et al.*, 1997). Certaines études rapportent cependant une efficacité moindre du métronidazole ces dernières années et un taux plus élevé de récurrences (Layton *et al.*, 2004 et Musher *et al.*, 2005). Ceci serait observé chez les patients ayant eu des antécédents d'antibiothérapie par métronidazole ou avec des souches de *C. difficile* plus résistantes. De vraies résistances au métronidazole et à la vancomycine ont décrites chez certaines souches de *C. difficile*, mais sont rares (Brazier *et al.*, 2001 et Pelaez, 2005).

La voie d'administration de ces molécules dépend de leur mécanisme d'action et de la forme cliniques d'ICD à traiter. En effet, le métronidazole est uniquement efficace chez les individus diarrhéiques car chez les individus sains il est totalement absorbé au niveau de la muqueuse intestinale et n'a pas d'action locale (Aslam *et al.*, 2005). Il est également inefficace en cas d'iléite ou de mégacôlon toxique car il ne peut atteindre son lieu d'action. Le traitement des porteurs sains n'est donc pas recommandé, et l'utilisation empirique de métronidazole pour tous les patients présentant une diarrhée nosocomiale est également inutile et ne permet pas de bénéfice clinique dans la plupart des cas (présence d'ICD dans seulement 25% des cas).

L'utilisation empirique de cette molécule doit donc être réservée aux patients à haut risque qui ne peuvent hémodynamiquement tolérer une diarrhée (Vasa et Glatt, 2003).

La vancomycine est efficace dans les diarrhées à *C. difficile* sous sa forme per os car elle n'est pas absorbée au niveau intestinal et a une action locale. La vancomycine par voie intra-veineuse n'a donc pas d'action sur les diarrhées liées à *C. difficile* et ne doit pas être utilisée. Mais la voie rectale peut être privilégiée dans les formes sévères avec mégacôlon toxique.

La durée optimale de traitement des ICD est de 7 jours, une durée plus longue peut être justifiée pour les tableaux sévères et en cas d'échec de traitement ou de récurrences. Les symptômes doivent s'améliorer dès le premier ou deuxième jour de traitement (fièvre), la résolution de la diarrhée ayant lieu en 3 à 4 jours. On ne peut conclure à l'échec qu'après 6-7 jours de traitement sans amélioration des symptômes.

2. Traitement des formes sévères

Il n'y a pas de consensus pour le traitement des formes sévères. En cas de distension abdominale avec mégacôlon toxique, les traitements oraux ne peuvent atteindre le site de l'infection et la vancomycine n'ayant pas d'efficacité par voie intra-veineuse, l'utilisation de vancomycine par voie rectale peut alors être réalisée (Olson *et al.*, 1994). L'utilisation de métronidazole par voie intra-veineuse semblerait également efficace dans ces formes sévères (Friedenberg *et al.*, 2001).

L'administration d'immunoglobulines IgG par voie intra-veineuse en association au métronidazole ou à la vancomycine est une alternative en cas d'infections sévères comme les CPM et les récurrences d'ICD dont le pronostic est réservé. L'augmentation du taux d'IgG permettrait l'élimination des toxines (neutralisation des toxines A et B) et les antibiotiques pourraient ainsi agir sur *C. difficile*. McPherson *et al.* ont observé en 2006 une réponse après 10 jours de traitement par immunoglobulines IgG chez 6 des 8 patients présentant une CPM.

Dans l'avis émis par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en juin 2008, un organigramme permet d'orienter les cliniciens selon le type de cas d'ICD pour le choix de la molécule, la posologie et la durée de traitement (Cf. **Figure 6**).

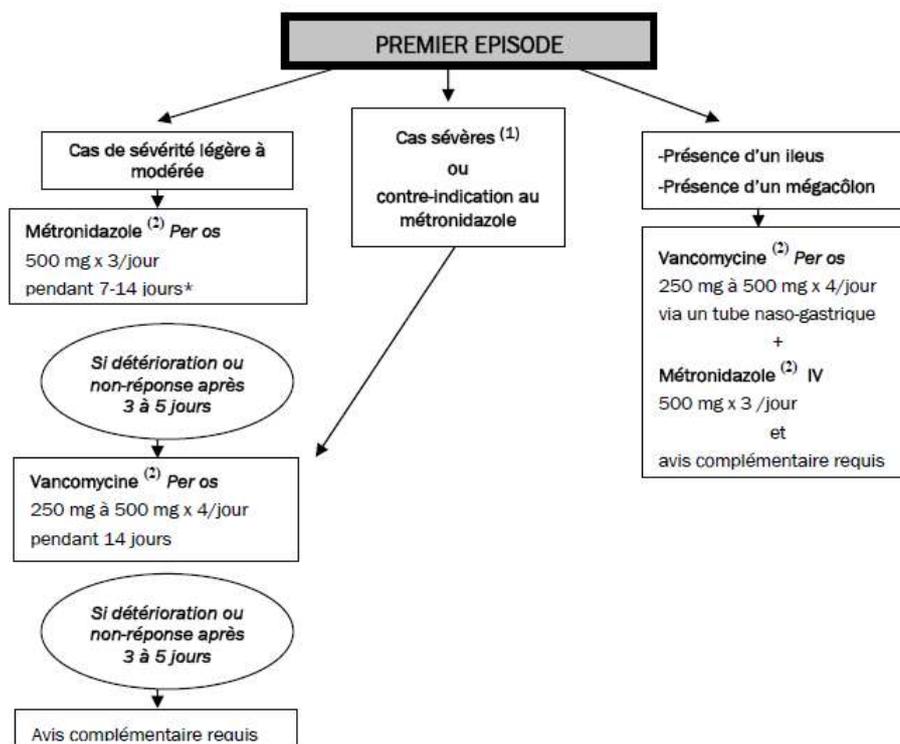


Figure 6. Recommandation pour le traitement d'un premier épisode d'ICD (d'après le HCSP, juin 2008)

3. Traitement des récurrences

La vancomycine et le métronidazole ne restaurent pas la flore intestinale normale, et ne protègent pas le patient de l'exposition aux spores de *C. difficile* de l'environnement ou à d'autres facteurs de risque. L'inconvénient de ces deux molécules est leur efficacité restreinte aux formes végétatives et la persistance de spores de *C. difficile* après la fin du traitement. Celles-ci peuvent alors germer en quelques jours entraînant une récurrence rapide d'infection par la réémergence de formes végétatives. La plupart des rechutes répondent néanmoins à une deuxième cure de 10 jours avec la même molécule, mais certains patients rechuteront de nouveau (McFarland *et al.*, 1999).

Les autres stratégies proposées pour le traitement des récurrences sont soit une durée prolongée de traitement antibiotique pendant 4 à 6 semaines, soit des doses décroissantes ou des pulses de vancomycine (125 mg par jour) sur une période donnée afin d'éliminer les formes végétatives après germination des spores résiduelles (Kyne *et al.*, 2001 et McFarland *et al.*, 2002). Peu d'études ont été réalisées sur l'efficacité d'une décroissance de posologie du métronidazole ou de l'utilisation de pulses de cette molécule. L'avis du HCSP de 2008, propose également un organigramme concernant le choix de la molécule antibiotique pour le traitement des récurrences (**Figure 7**).

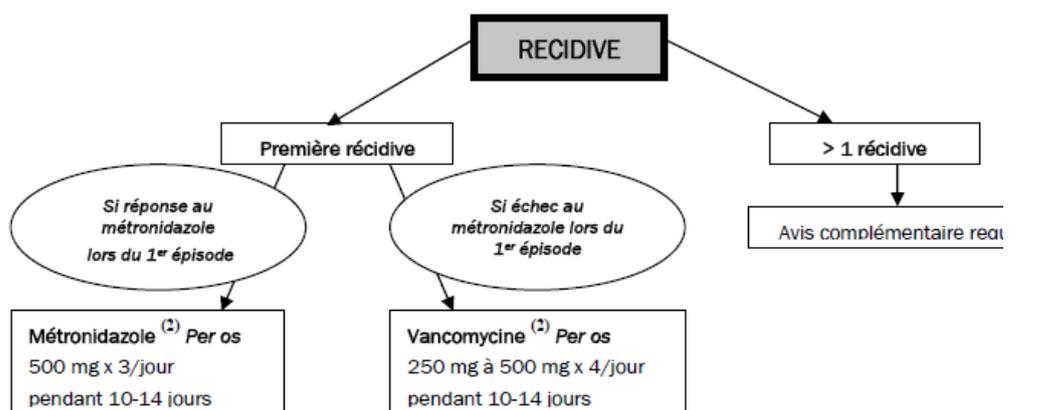


Figure 7. Recommandations pour le traitement des récurrences des ICD (d'après le HCSP, juin 2008)

Les objectifs du traitement des récurrences ne doivent donc pas être restreints à la destruction de l'agent pathogène, mais permettre la restauration d'une flore intestinale normale et l'augmentation de la réponse immunitaire du patient. Les stratégies ayant été proposées sont l'utilisation de probiotiques, d'absorbants et l'immunothérapie. Les études concernant l'intérêt des adsorbants pour lier les toxines de *C. difficile* manquent, et ces produits ont l'inconvénient de présenter des interactions avec le traitement antibiotique.

Une méta-analyse publiée en 2006 par McFarland montre que les probiotiques sont efficaces dans les diarrhées liées aux antibiotiques (OR cumulé = 0,43 IC95% [0,31 ; 0,58] et les premiers épisodes de diarrhées liées à *C. difficile* (OR cumulé = 0,59 IC95% [0,41 ; 0,85]). L'utilisation de *Saccharomyces boulardii* en association avec un traitement antibiotique a montré également son efficacité pour la prévention des récurrences dans une étude menée par McFarland en 1994 avec une diminution des récurrences de 65% à 35% ($p < 0,04$). De même Surawicz *et al.* rapportent en 2000 une diminution significative des récurrences pour les patients traités par vancomycine et *S. Boulardii* (16.7%) par rapport aux patients ayant reçu uniquement la vancomycine (50%). Des études ont relaté des taux de récurrences entre 16 et 50% avec l'utilisation de *Lactobacillus* (Gorbach, 1987 ; Biller, 1995 et Bennett, 1996). Mais le seul essai randomisé utilisant *Lactobacillus* en association avec le métronidazole ou la vancomycine n'a pas permis de montrer une diminution significative des récurrences (Wullt *et al.*, 2003). Il n'y a pas de consensus sur les protocoles de traitement à adopter pour les récurrences d'ICD. L'utilisation de probiotiques en association au traitement antibiotique peut être efficace. Les antibiotiques détruisent en effet les formes végétatives de *C. difficile* produisant les toxines pathogènes dans l'intestin et les probiotiques rétabliraient la flore intestinale protectrice permettant la destruction des nouvelles formes végétatives de *C. difficile* ayant pu se développer à partir de spores résiduelles. Ils auraient également un rôle dans la stimulation de la réponse immunitaire et l'augmentation de la production d'enzymes dégradant les toxines pathogènes.

L'utilisation de ces probiotiques n'a pas de contre-indications sauf chez les patients immunodéprimés pour lesquels il faut rester vigilant car des cas de bactériémies et de fongémies probablement liées à une translocation digestive ont été décrits.

L'absence de réponse immune étant un facteur de risque important d'ICD et de récurrences, la stratégie de rétablir ou de suppléer l'immunité du patient semble très intéressante pour traiter les ICD, notamment les récurrences. L'étude de McPherson *et al.* a montré en 2006 que parmi 6 patients présentant des récurrences d'ICD, 4 répondaient avec succès à un traitement de 7 et 13 jours par des immunoglobulines IgG. Parmi les IgG testées dans différents laboratoires, toutes contiennent en effet des anticorps neutralisant les toxines A et B de *C. difficile* (Keates *et al.*, 1997). Cependant ces traitements sont très coûteux et ne peuvent être prescrits systématiquement dans tous les cas sévères d'ICD. La production d'anticorps monoclonaux hautement spécifiques des toxines de *C. difficile* est également en cours de développement et permettra peut être dans un avenir proche de traiter les patients à haut risque de récurrences.

En 2001, Kotloff *et al.* ont expérimenté chez des volontaires sains un vaccin contre *C. difficile* réalisé à partir de l'inactivation et de la purification des toxines A et B. Tous les sujets testés ont montré des taux d'IgG anti-toxine A 42 à 92 fois plus élevés que les contrôles et une réponse à la toxine B dans 90% des cas suggérant son efficacité en prévention des ICD, avec des taux d'anticorps bien supérieurs à ceux obtenus par l'immunité naturelle. Un essai chez 3 patients présentant des récurrences d'ICD a montré l'efficacité de ce vaccin dans la prévention des récurrences d'ICD (Sougioulitzis *et al.*, 2005).

Si le traitement des récurrences d'ICD est un vrai problème aujourd'hui, les premiers résultats de ces stratégies basées sur l'immunisation passive ou active sont très encourageants.

VII. Dissémination et impact de *C. difficile* dans les établissements de santé

1. Mode de diffusion de *C. difficile* dans les établissements de santé

La diffusion de *C. difficile* au sein de l'hôpital est difficile à évaluer car les patients ne sont pas dépistés à l'entrée et les souches isolées ne sont pas typées systématiquement. En effet, pour les cas considérés acquis dans l'établissement, on ne peut savoir si le patient était déjà colonisé à l'entrée ou si l'acquisition de la souche s'est réalisée dans l'hôpital.

La transmission de *C. difficile* a lieu par voie oro-fécale et peut se réaliser de façon directe d'un patient à un autre, ou indirecte par manupontage ou à partir de matériels et de l'environnement contaminé (Mutters *et al.*, 2009). En milieu hospitalier, l'acquisition de *C. difficile* est favorisée par une forte dissémination des souches dans l'environnement à partir des patients infectés, la résistance des spores à la plupart des détergents-désinfectants de surface, leur persistance sur des supports inertes, la promiscuité des patients, la pression de sélection par les antibiotiques et le retard à la mise en place des mesures de prévention de la dissémination (HCSP, 2008). Le taux d'acquisition de *C. difficile* est estimé à 13% pour les patients hospitalisés au moins 15 jours à l'hôpital et 50% pour ceux dont la durée d'hospitalisation est supérieure à 4 semaines. Les patients partageant la chambre d'un patient porteur de *C. difficile* deviennent porteurs au bout de 3,2 jours contre 18,9 jours pour les autres patients. Barbut *et al.* estiment en 2007 la transmission nosocomiale à 10% sur les résultats du typage moléculaire de souches entre 2000 et 2004 et que 90% des d'ICD sont causées par des souches endogènes.

Le réservoir est constitué par les patients infectés à *C. difficile* et dans une moindre mesure des porteurs asymptomatiques. La diarrhée contribue en effet à une diffusion massive du germe dans l'environnement des patients au niveau des sols, meubles, interrupteurs, literie et toilettes, le phénomène étant amplifié en période épidémique (Barbut *et al.*, 2003). Le taux de contamination des chambres est en effet plus élevé chez les infectés (49%) que chez les porteurs asymptomatiques (29%) dans une étude de McFarland en 1990. Une étude de Clabots *et al.* (1992) a cependant montré que l'origine des souches provenait dans la majorité des cas de patients asymptomatiques nouvellement admis à l'hôpital et a mis en évidence le rôle du réservoir constitué par les patients colonisés dans la diffusion de *C. difficile* en milieu hospitalier.

Lors des épidémies d'ICD, l'hygiène des mains et l'environnement ont un rôle important dans la transmission du germe. Ceci peut être expliqué par la résistance de la bactérie aux désinfectants de surface et aux produits d'hygiène des mains. Des études ont observé un taux de contamination résiduel par *C. difficile* de 9% des chambres après sortie des patients et montrent l'importance de l'entretien des chambres avec un désinfectant efficace (McFarland, 1989 et Verity, 2001). Alfa *et al.* (2008) retrouvent dans 33% des cas la présence de *C. difficile* sur les toilettes de patients infectés malgré un bionettoyage conforme.

2. Emergence d'une souche clonale hypervirulente et épidémies hospitalières

Depuis mars 2003, une augmentation de l'incidence des ICD a été observée aux Etats-Unis et au Canada, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans (McDonald, 2006 ; Pepin *et al.*, 2004 ; Loo *et al.*, 2005). Les taux d'incidence d'ICD parmi les patients hospitalisés au Canada qui étaient de 5,5 cas pour 1000 admissions jusqu'en 2001 ont augmenté à plus de 30 cas en 2003 d'après le fichier MédEcho. En 2004, 40% des hôpitaux canadiens franchissent leur seuil épidémique et la situation devient alarmante et est révélée au grand jour suite à la publication de 100 décès au CHU de Sherbrooke dans le Canadian Medical Association Journal (Hubert *et al.*, 2007). Suite à la mise en place d'une surveillance provinciale, 30 hôpitaux au Québec ont rapporté en janvier 2005 une multiplication par 5 des densités d'incidence de cas nosocomiaux d'ICD jusqu'à plus de 15 cas pour 10 000 journées-patients (Institut National de Santé Public du Québec, 2005). Ces épidémies sont également caractérisées par une sévérité accrue des formes cliniques, une mortalité et des récurrences augmentées, suggérant l'émergence et à la dissémination d'un clone hypervirulent de *C. difficile*. Au CHU de Sherbrooke, la mortalité des patients liée aux ICD est en effet passée de 4,7% en 1991 à 13,8% en 2003 (Pepin *et al.*, 2004 et 2006).

A partir d'octobre 2003, la même souche diffuse au Royaume-Uni et est responsable de plusieurs épidémies notamment à l'hôpital de Stocke Mandeville avec des décès représentant plus de 10% des cas (Smith *et al.*, 2005). Sur la même période, les centres de surveillance rapportent une augmentation des signalements d'ICD de 1000 en 1990 à 35 500 en 2003 et une augmentation des décès liés à *C. difficile* de 975 en 1999 à 2 247 en 2004. Cette souche est ensuite décrite au Pays-Bas en juillet 2005 dans un hôpital avec une incidence augmentée de 4 cas à 83 cas pour 10 000 journées-patients (Kuijper *et al.*, 2005). En avril 2006, 11 hôpitaux et établissements pour personnes âgées ont été touchés par des épidémies liées à la souche 027 dans ce pays. Cette souche est ensuite isolée en Belgique en septembre 2005 (Joseph *et al.*, 2005) et est responsable d'épidémies dans 11 hôpitaux jusqu'en 2006. En France, des cas groupés d'ICD ont été signalés à l'InVS en mars 2006 dans deux hôpitaux du Pas-de-Calais avec des incidences augmentées de 13 à 116 cas pour 10 000 journées-patients entre janvier et mars 2006 dans des services gériatriques (Tachon *et al.*, 2006).

Si la souche 027 de *C. difficile* était la souche prédominante lors des épidémies survenues au Québec, elle n'était cependant pas la seule souche responsable de l'augmentation de l'incidence observée dans les différents pays. Certaines souches de patients infectés n'ont pas été typées et d'autres souches émergentes ont été isolées.

En particulier, une souche toxine A négative / toxine B positive a été responsable d'épidémies d'ICD dans plusieurs hôpitaux, d'abord au Canada (Al-Barrak *et al.*, 1999), aux Pays-Bas (Kuijper *et al.*, 2001) et en Irlande (Drudy *et al.*, 2007) avec une résistance également accrue aux fluoroquinolones et aux macrolides.

3. Impact économique et conséquences sur la qualité des soins dans les hôpitaux

Suite à l'augmentation des épidémies d'ICD survenues dans les différents hôpitaux aux Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni et Irlande, certaines études ont tenté d'évaluer l'impact économique des ICD dans le budget des hôpitaux, notamment le surcoût de prise en charge de ces patients. Les résultats des études sont difficiles à comparer, à cause d'une part, des devises différentes selon les pays et d'autre part, du mode de calcul différent selon les auteurs.

Le surcoût des patients présentant une ICD par rapport aux patients non infectés par *C. difficile* peut être lié à plusieurs éléments : au traitement de l'ICD, à l'augmentation de la durée de séjour, et à la prise en charge des récurrences et des complications éventuelles.

Plusieurs études rapportent un surcoût important lorsque l'ICD est traitée par vancomycine avec un coût de 4689 dollars par an pour 100 patients traités par métronidazole et un coût de 66022 dollars par an pour 100 patients traités par vancomycine (Butterworth *et al.*, 1998). Mais le surcoût de ces infections semble avant tout lié à une augmentation importante de la durée de séjour des patients infectés. En effet, une étude multicentrique réalisée aux Etats-Unis entre 2000 et 2006 montre que les patients infectés par *C. difficile* avaient une durée moyenne de séjour et un coût moyen de séjour doublés par rapport aux autres patients (Reed *et al.*, 2007). D'autre part, McFarland *et al.* (1999) estiment aussi un coût moyen d'un épisode de récurrence à 4 096 dollars. Concernant le coût global des ICD, les résultats des études sont assez différents selon les auteurs. Kyne *et al.* estiment en 2002 un surcoût annuel de 1,3 milliards de dollars pour l'ensemble des Etats-Unis alors que O'Brien *et al.* estiment en 2007 un surcoût 3 fois plus important (3,4 milliards de dollars).

Les études de l'impact économique des ICD manquent à ce jour, car les surcoûts indirects n'ont pas été évalués, en particulier le coût des traitements des complications des ICD, des réadmissions, des ICD dans les long-séjours et de toutes les actions de prévention entreprises.

VIII. Prévention et contrôle de *C. difficile* dans les établissements de santé

1. Mesures de prévention dans les établissements de santé

1.1 Prévention des ICD

La prévention primaire des ICD repose sur la mise en place d'une politique raisonnée d'utilisation des antibiotiques. Cette politique doit permettre notamment d'encadrer l'utilisation des molécules à large spectre et des molécules impliquées dans les ICD comme la clindamycine, les céphalosporines de troisième génération (C3G), l'amoxicilline + acide clavulanique et les fluoroquinolones. Cette politique de suivi des antibiotiques doit être multidisciplinaire avec des actions non seulement au niveau de la prescription (selon les référentiels), de la dispensation (contrôle des prescriptions) et au niveau du suivi (réévaluation à 48h). Elle pourra être conduite par les praticiens en charge de cette thématique dans l'établissement (commission du médicament, comité des anti-infectieux, référents en antibiothérapie, et pharmaciens) avec les référentiels établis par ces commissions. La formation du personnel par la formation continue et la formation de personnel spécialisé (référents en antibiothérapie) est donc primordiale pour la mise en œuvre d'un tel programme. Les consommations d'antibiotiques doivent être exprimées en doses définies journalières (DDJ) pour 1000 journées-patients et suivies régulièrement par service. La mise en place d'évaluations régulières de la politique d'antibiothérapie (audits, EPP) est également importante pour suivre l'efficacité des actions mises en œuvre et maintenir un niveau de qualité (InVS, 2006). Plusieurs études ont déjà montré l'impact de tels programmes comme Carling *et al.* en 2003 avec une diminution des densités d'incidence des cas d'ICD nosocomiaux de 2,2 cas à 1,4 cas pour 10 000 journées-patients lors d'un programme de restriction de l'utilisation des antibiotiques à large spectre.

1.2 Prévention de la transmission croisée de *C. difficile*

1.2.1 Amélioration du diagnostic

La première mesure de prévention de la transmission de *C. difficile* est l'amélioration du diagnostic, c'est-à-dire une vigilance accrue des cliniciens aux diarrhées survenant au cours de l'hospitalisation des patients, et l'aptitude du laboratoire de Bactériologie à mettre évidence les toxines de *C. difficile* par des tests de diagnostic rapide.

Suite à l'augmentation de l'incidence des ICD, des recommandations ont été émises au niveau national par l'InVS en octobre 2006 afin de sensibiliser les cliniciens à ce diagnostic et de maîtriser la diffusion de ce germe dans les établissements de santé (Coignard et Barbut, 2006). Depuis, *C. difficile* est systématiquement recherché dans les établissements lors de la survenue de diarrhée chez un patient hospitalisé plus de 48 h et le résultat de la présence des toxines est dans la plupart des cas donné dans la journée permettant la mise en place de précautions dans un moindre délai.

L'instauration rapide d'un traitement du patient dès la réception du résultat permet également de diminuer la durée des diarrhées et la diffusion de *C. difficile* dans le service. D'autre part, l'identification des porteurs sains ne présente pas d'intérêt, la dissémination des souches dans l'environnement étant moindre que pour les patients infectés, et le traitement inutile car peu efficace.

1.2.2 Isolement et précautions de type « contact »

Dès le diagnostic d'ICD posé, un ensemble de mesures de prévention doit être mis en place le plus rapidement possible afin de limiter la diffusion du germe dans le service et de prévenir les cas groupés d'infections. Ces mesures doivent être accompagnées d'une information du personnel sur le risque de transmission du germe et d'une signalisation sur les précautions à prendre lors des soins et les visites au patient infecté. Pour les patients présentant une ICD, un isolement géographique (chambre à un seul lit) ou un cohorting (regroupement dans un même secteur de patients infectés) doit être mis en place pour éviter la diffusion importante de ce germe vers les autres patients du service. Les visites doivent être limitées, comme les sorties du patient de sa chambre, et les examens évités lorsqu'il n'y a pas d'urgence vitale (radiologie et autres), afin de limiter la diffusion hors du service. Un renforcement de l'hygiène des mains avec un lavage simple au savon doux et une friction hydro-alcoolique doit être réalisé pour tous les soignants et les visiteurs, notamment à la sortie de la chambre du patient infecté. En effet, il a été montré que les solutions hydro-alcooliques avaient une action limitée sur les spores de *C. difficile* pour lesquelles une action de détergence par le lavage doit être privilégiée. Lors des soins, des précautions complémentaires de type « contact » doivent être mises en place chez les patients symptomatiques (diarrhéiques) en plus des précautions standard d'hygiène dès le résultat du premier prélèvement positif pour la toxine de *C. difficile*. Ces précautions « contact » comprennent le port systématique de gants et d'une surblouse à usage unique (avec manches longues) dès l'entrée dans la chambre et à retirer avant la sortie. Il convient de privilégier pour ces patients le matériel à usage unique qui doit être éliminé dans la filière DASRI après usage, et de mettre à disposition du matériel dédié en cas d'impossibilité d'usage unique (stéthoscope) afin de limiter la transmission croisée.

1.2.3 Entretien des locaux

L'entretien des locaux doit permettre l'élimination des spores de *C. difficile*, mais est difficile de par leur résistance aux désinfectants classiques et leur capacité de survie sur les surfaces. Un bionettoyage efficace de la chambre est cependant essentiel à la sortie du patient afin de ne pas contaminer le patient suivant. Le protocole de bionettoyage des locaux contaminés par *C. difficile* est spécifique et comporte obligatoirement 3 étapes : une détergence avec le produit détergent classique, un rinçage à l'eau, et une désinfection avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif (eau de javel diluée au 1/5) pendant 10 minutes. En effet, l'eau de javel diluée a montré son efficacité dans la diminution de la contamination environnementale dans le cas d'ICD (SFHH, 2006). Le bionettoyage complet des sols et surfaces à proximité du patient et des sanitaires doit être effectué au moins une fois par jour avec du matériel à usage unique, et plus en cas de souillures. A la levée des mesures, il doit inclure également les murs de la chambre à mi-hauteur.

Les mesures complémentaires et de bionettoyage peuvent être levées 72h après la fin des diarrhées, la dissémination de *C. difficile* étant moindre chez les patients asymptomatiques. Pour le bon respect de ces mesures, il est nécessaire de former le personnel soignant au risque de transmission de *C. difficile* et à la mise en œuvre de ces précautions ainsi que les équipes médicales auxquelles il appartient de prescrire et de lever les précautions complémentaires.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de la mise en place d'une stratégie globale pour le contrôle des ICD dans les établissements de santé. Weiss *et al.* en 2008, comme Muto *et al.* en 2007, ont observé en effet une diminution de l'incidence des cas d'ICD de 37 à 14,5 cas pour 1000 admissions ($p < 0,001$) suite à des actions menées à la fois au niveau de l'hygiène des mains, du bionettoyage, de l'isolement des patients, de l'utilisation de matériels dédiés et du contrôle des antibiotiques.

2. Mesures à prendre en cas d'épidémie

En cas d'épidémie, l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) doit mener une investigation en collaboration avec le service de soins concerné en réalisant notamment une revue des dossiers-patients et de leur mouvements dans l'établissement afin d'établir le tableau synoptique et l'origine des cas d'ICD.

Une revue des pratiques de soins et d'hygiène devra être également réalisée, notamment la mise en place des précautions de type « contact », l'hygiène des mains et le bionettoyage des locaux afin de mettre en évidence des dérives potentielles dans l'application de ces mesures. Un rappel des bonnes pratiques devra être réalisé aux équipes soignantes à partir des modes opératoires institutionnels et les cas devront être alors signalés au Président du CLIN puis en externe à la DDASS et au CCLIN-Ouest. La comparaison des souches en biologie moléculaire par le laboratoire de Bactériologie est intéressante afin de confirmer la clonalité de la souche et l'origine commune des cas.

En cas d'épidémie importante dans un service, un signalement externe doit être réalisé sans délai aux tutelles qui pourront apporter leurs recommandations et leur soutien logistique à l'établissement dans la gestion de cette épidémie. Une cellule de crise doit être organisée en collaboration avec le CLIN et la direction de l'hôpital afin de discuter de l'organisation des soins dans le service concerné (mise en place d'un cohorting) et des transferts vers ou à partir de ce service. Le cohorting consiste en effet au regroupement géographique des patients infectés dans un secteur dit « sale », les autres patients constituant le secteur propre, avec du personnel paramédical et médical dédié à chaque secteur afin de limiter la transmission croisée entre les patients infectés et les autres patients du service. Ces mesures contraignantes ont été le seul moyen d'endiguer des épidémies importantes liées à *C. difficile* en milieu hospitalier. Le CLIN et les tutelles doivent être tenus régulièrement informés de la situation et une vigilance accrue devra être maintenue en fin d'épidémie devant tout nouveau cas pouvant avoir un lien avec l'épidémie (HCSP, 2008).

3. Mise en place d'une surveillance des ICD

3.1 Surveillance nationale

La surveillance des ICD semble aujourd'hui primordiale pour prévenir les épidémies majeures d'ICD, notamment les épidémies sévères impliquant la souche 027. Les épidémies importantes qui ont eu lieu lors de l'émergence de la souche 027 ont permis d'objectiver le manque de surveillance et de préparation des établissements de santé dans le contrôle des germes à diffusion importante et de favoriser une prise de conscience par les autorités ministérielles.

Au Royaume-Uni, une surveillance des diarrhées chez les personnes de plus de 65 ans existait depuis janvier 2004 et a permis d'alerter de l'augmentation de l'incidence des ICD et la mise en place rapide d'un groupe « *Clostridium difficile* » à partir d'avril 2007. Les données étaient recueillies tous les semestres, agrégées pour la publication d'un rapport annuel par la Health Protection Agency.

Au Québec une surveillance provinciale a été mise en place en août 2004 par l'INSPQ afin de détecter les épidémies et de fournir des données trimestrielles sur les tendances temporelles et géographiques. En France, la surveillance des ICD ne faisait pas partie des actions prioritaires en 2006, et on privilégiait le signalement interne des infections nosocomiales comme méthode d'alerte des cas d'épidémies et des cas sévères. A partir de mars 2009, une surveillance nationale de 6 mois des ICD a été proposée par l'InVS dans les hôpitaux volontaires afin de recueillir des données sur les types de cas et sur la diffusion de la souche 027 en France.

3.2 Surveillance dans les hôpitaux

Depuis 2008, une surveillance active et prospective des ICD est recommandée par la HAS dans les hôpitaux, notamment ceux ayant connu des épidémies d'ICD, et dans les services à risque. Au CHU de Nantes, une surveillance microbiologique existait depuis octobre 2006 et une surveillance prospective clinique des types d'ICD a été mise en place en janvier 2008 par l'EOH dès le projet de l'InVS.

Dans les hôpitaux, la surveillance des ICD peut être facilement réalisée à partir du laboratoire de Bactériologie en utilisant les tests de diagnostic rapide des toxines A et B de *C. difficile*. Cette surveillance est réalisée par les EOH en collaboration avec le laboratoire de Bactériologie (pour la diffusion du résultat de la toxine) et les services cliniques (pour les renseignements cliniques). Elle permet d'être plus réactif dès l'isolement de plusieurs souches dans un même service et de veiller à la mise en place des bonnes pratiques par le personnel au niveau des précautions de type « contact » et du bionettoyage. Le calcul régulier des taux d'incidence (pour 1000 admissions) et des densités d'incidence (pour 10 000 journées-patients) permet d'autre part un suivi dans le temps et la comparaison aux taux nationaux.

Lors de la survenue de cas groupés ou de cas sévères d'ICD, il est nécessaire de réaliser un signalement externe sans délai au CCLIN et à la DDASS de ces cas après avis du CLIN de l'établissement selon le décret n°2001-671 du 26 juillet 2001 et la circulaire n°21 du 22 janvier 2004. Lors d'un cas sévère d'ICD associé à une souche présentant une résistance aux fluoroquinolones et aux macrolides, celle-ci doit être envoyée au laboratoire expert afin de déterminer son appartenance au clone épidémique 027.

2^{ème} PARTIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

I. Objectifs de l'étude

1. Surveillance prospective des cas de *C. difficile* au CHU de Nantes

Depuis octobre 2006, une surveillance prospective des cas de *C. difficile* a été mise en place dans notre établissement à partir des données du laboratoire de Bactériologie. L'EOH reçoit quotidiennement avec la liste des Bactéries Multi-Résistantes (BMR), la liste des patients présentant une souche de *C. difficile* toxigène, et forme le personnel sur les précautions de type « contact » et le bionettoyage à mettre en œuvre pour le patient. De plus, les praticiens sont plus sensibilisés au diagnostic de ces infections et un prélèvement de selles est systématiquement réalisé lors de diarrhée nosocomiale. Cette surveillance nous permettait d'exercer une veille épidémiologique et de calculer l'incidence des ICD, mais ne fournissait pas de données cliniques et d'exposition des patients permettant l'étude des facteurs de risque. Les objectifs de cette étude étaient de mettre en place une surveillance prospective clinique des cas d'ICD au CHU de Nantes afin de déterminer le profil des patients, d'identifier les filières à risque et de mesurer l'impact des mesures de contrôles.

Cette surveillance s'inscrivait dans un contexte de mise en place d'une surveillance nationale des ICD pour laquelle le CHU de Nantes était un établissement promoteur. La surveillance était coordonnée par l'InVS en collaboration avec les CCLIN.

2. Etude comparative de type cas-témoins

Dans un deuxième temps nous avons réalisé une étude comparative de type cas-témoins afin de mettre en évidence des facteurs de risque d'acquisition des infections à *C. difficile* en milieu hospitalier. En effet, les études cas-témoins précédemment réalisées ont la plupart du temps utilisé des témoins non diarrhéiques et mis en évidence des facteurs de risque de survenue d'une diarrhée nosocomiale et non d'une diarrhée à *C. difficile*. De plus, certaines études se sont restreintes aux patients ayant reçu des antibiotiques. Notre étude avait pour but d'évaluer tous les facteurs de risque de survenue d'une ICD en milieu hospitalier par rapport à des patients ayant présenté une diarrhée nosocomiale, mais d'une autre étiologie.

Ceci nous permettra de savoir si nous retrouvons dans notre établissement les facteurs de risque couramment décrits dans la littérature dans les ICD, et si d'autres facteurs peuvent être évoqués. Les résultats de cette étude nous permettront d'améliorer notre connaissance de ces infections, de son contrôle épidémique, et de proposer des moyens de prévention ciblés de ces infections afin de diminuer les taux d'incidence des ICD.

II. Matériels et Méthodes

1. Type et période d'étude

La surveillance clinique des ICD au CHU de Nantes a été initiée le 1^{er} janvier 2008 et était continue sur l'année 2008. Tous les cas de *C. difficile* ont été étudiés de manière prospective lors de la surveillance. Pour l'étude cas-témoins, les témoins étaient des patients ayant été dépistés sur la même période et dont les données ont été étudiées rétrospectivement après l'appariement.

2. Population d'étude

2.1 Surveillance

Tous les patients ayant présenté une diarrhée lors d'un séjour ou une consultation au CHU de Nantes avec un résultat de selles positif pour la recherche de toxines de *C. difficile* (TOX +) sur l'année 2008 étaient inclus et analysés lors de la surveillance quelle que soit leur origine.

2.2 Etude comparative de type cas-témoins

2.2.1 Critères d'inclusion des cas

Pour cette étude, les patients inclus étaient uniquement les cas de diarrhées avec toxines positive pour *C. difficile* (TOX +) apparues plus de 48 h après l'admission (ou moins de 30 j après une hospitalisation) dans un service d'hospitalisation complète du CHU de Nantes, c'est-à-dire les cas nosocomiaux d'ICD.

2.2.2 Critères d'exclusion des cas

Les cas exclus de l'étude cas-témoins étaient :

- Les cas importés d'un autre établissement de santé,
- Les patients ambulatoires ou en hôpital de jour,

- Les patients diarrhéiques à l'admission sans antécédents d'hospitalisation dans les 30 jours (cas communautaires ou inconnus),
- Les patients non diarrhéiques (colonisation),
- Les récurrences d'infections à *C. difficile* (dépistés TOX + dans les 8 semaines précédentes).

2.2.3 Critères d'appariement

Les témoins ont été choisis parmi des patients diarrhéiques dont la diarrhée était non liée à *C. difficile*. Ceux-ci étaient obtenus parmi les patients dépistés pour la toxine de *C. difficile* en 2008 et dont le résultat était négatif (TOX -). Deux témoins ont été choisis pour chaque cas nosocomial d'ICD afin d'avoir une puissance d'étude satisfaisante.

L'appariement a été réalisé sur le service, la date de prélèvement pour la recherche de *C. difficile* et la durée de séjour. Pour chaque cas, les deux témoins choisis étaient les patients dont la durée de séjour dans le même service était au moins égale au délai d'infection du cas correspondant, avec un délai de dépistage égale à celle du cas +/- 3 jours (**Figure 8**).

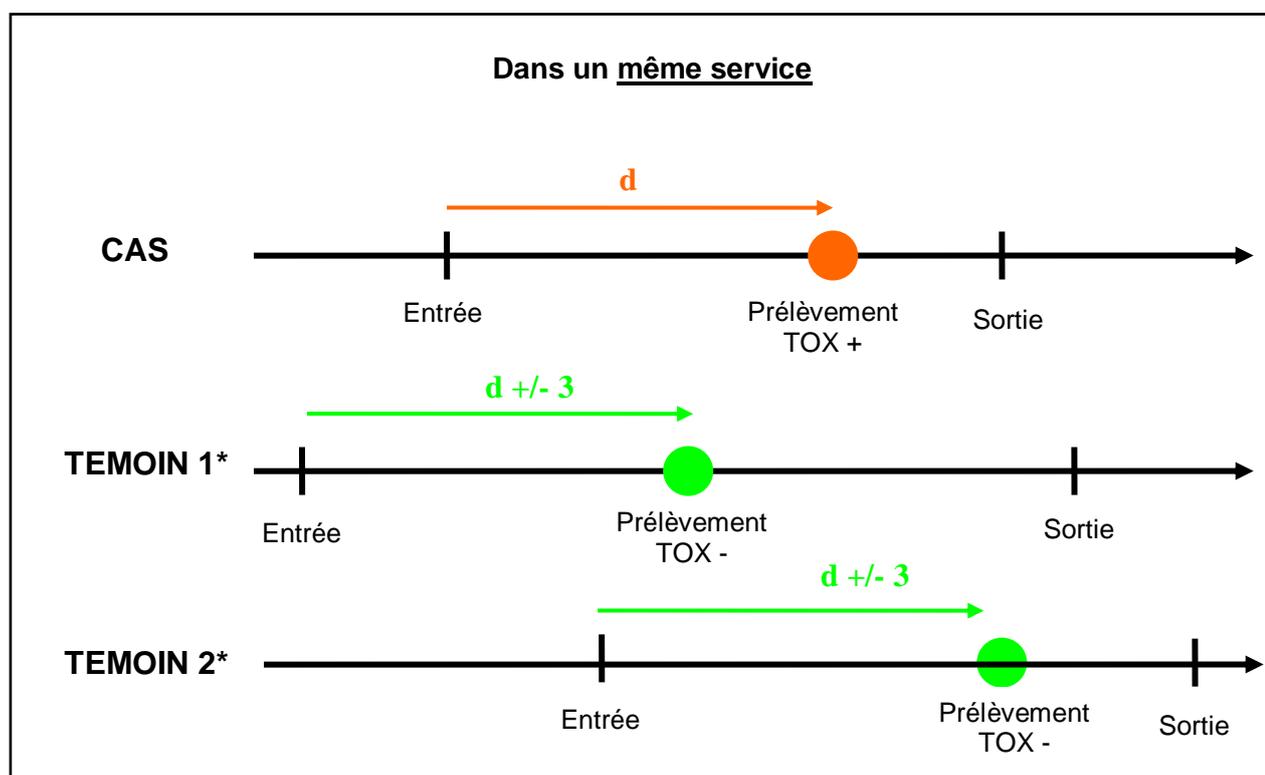


Figure 8. Modalités d'appariement des cas et des témoins

*exemple de choix de témoins pour l'appariement : les deux témoins étaient choisis parmi les patients du service dépistés TOX - pour la toxine de *C. difficile* en 2008 dont le délai de diagnostic *d* par rapport à l'entrée était le plus proche du délai de diagnostic du cas.

3. Prélèvements et méthodes diagnostiques

Au CHU de Nantes, la recherche de *C. difficile* dans les selles fait l'objet d'une demande spécifique. Elle est préconisée devant toute diarrhée nosocomiale. Les prélèvements analysés sont donc uniquement des selles diarrhéiques (prenant la forme du contenant) ce qui élimine l'étude des cas de colonisations.

Le diagnostic repose sur la recherche de toxines. Celle-ci doit s'effectuer sur des prélèvements de fèces fraîches ou, si l'analyse ne peut être effectuée immédiatement, sur des fèces conservées à + 4 °C. En effet, les toxines se dénaturent à 22 °C et elles ne sont plus mises en évidence dans 20% des prélèvements acheminés sans réfrigération. La technique utilisée est une recherche des toxines A et B réalisée par une technique immuno-enzymatique rapide permettant l'obtention des résultats dans la journée.

En parallèle, une recherche de *C. difficile* par culture en milieu gélosé est effectuée sur laquelle le test de toxines est également réalisé, ce qui permet de confirmer le pouvoir toxigène de la souche.

La détermination *in vitro* de la sensibilité aux antibiotiques de la souche de *C. difficile* est ensuite réalisée. Les résultats de l'antibiogramme sont rendus au bout de 7 jours. Une résistance à la moxifloxacine et à l'érythromycine peut faire évoquer une souche résistante de type 027. Ces souches résistantes sont envoyées au Centre National de Référence (CNR) si elles sont associées à une symptomatologie clinique sévère du patient.

4. Recueil des données

4.1 Cas

La liste des patients dont le prélèvement de selles était positif pour les toxines de *C. difficile* (TOX +) était envoyée quotidiennement par le laboratoire de Bactériologie à l'EOH. Une investigation des cas était d'abord réalisée sur le logiciel de gestion de données cliniques de l'hôpital, Clinicom[®], à la recherche des données administratives, des antécédents du patient, des résultats biologiques (immunodépression, hyperleucocytose, antibiotype de la souche), et des résultats des endoscopies éventuelles (recherche de CPM). Elle était complétée par l'analyse du dossier du patient (courriers médicaux, dossiers infirmiers et médicaux et résultats d'examens) afin de déterminer notamment l'origine et la sévérité des cas. En cas de décès du patient dans les 30 jours, l'imputabilité de l'ICD dans le décès du patient était analysée avec le praticien en charge du patient afin de valider les décès liés, associés ou non liés à l'ICD. Pour chacun des cas, une recherche à 60 jours de la date de prélèvement était réalisée dans le logiciel Clinicom[®] afin de déterminer les récurrences d'ICD.

Concernant les récurrences, il s'agissait d'un recueil passif des données, le recueil actif par appel téléphonique de tous les patients étant trop chronophage pour cette étude.

4.2 Témoins

Une requête des patients ayant eu un résultat de dépistage négatif pour la toxine de *C. difficile* sur l'année 2008 a été réalisée par le laboratoire de Bactériologie afin de connaître les patients diarrhéiques non infectés par *C. difficile*. Les données administratives de ces patients, en particulier les dates d'entrée et de sortie, ont été recueillies à partir du logiciel Clinicom[®] et nous ont permis de sélectionner les témoins les plus appropriés pour chaque cas. De la même façon que les cas, les données cliniques des témoins ont été recueillies à partir du logiciel Clinicom[®] et complétées à partir du dossier patient sorti des archives.

4.3 Données administratives

Le nombre de journées d'hospitalisation et le nombre d'admissions dans l'établissement, dans chaque secteur (Médecine, Chirurgie, Obstétrique, Urgence, Psychiatrie, et Gériatrie) et dans chaque pôle ont été recueillis pour l'année 2008 afin de calculer les densités d'incidence d'ICD pour 10 000 journées-patients (JP) et les taux d'incidence pour 1000 admissions au niveau de l'établissement et dans les différents pôles.

5. Critères analysés

5.1 Surveillance

Les critères analysés dans la surveillance des infections à *C. difficile* étaient les suivants :

- **L'origine des cas** d'ICD, déterminée selon les dates de dépistage de la toxine de *C. difficile* par rapport à l'admission du patient et à leurs antécédents d'hospitalisation. On distinguait ainsi les cas nosocomiaux acquis dans l'établissement, les cas nosocomiaux importés d'un autre établissement de santé, les cas communautaires et les cas d'origine indéterminée (**Annexe 2**).

- **La sévérité des cas**, confirmée lors d'une des trois situations suivantes :

- Présence de signes généraux (douleurs intestinales intenses et fièvre > 38° et hyperleucocytose > 20000 / mm³),

- Présence d'une colite pseudo-membraneuse à l'endoscopie ou l'histopathologie,
- Complications de l'ICD :
 - Choc septique, mégacôlon toxique, perforation nécessitant l'hospitalisation en réanimation pour le traitement de l'ICD,
 - Chirurgie pour le traitement de l'ICD (colectomie),
 - Décès lié ou associé à l'infection dans les 30 jours.

-Le décès dans les 30 jours suivant l'épisode d'ICD, investigué à l'aide d'un clinicien afin de déterminer les décès liés directement à l'infection, associés à l'infection mais non la cause directe et les décès non liés à l'infection.

- Les épisodes de **réurrences d'ICD survenus dans les 60 jours** après le premier cas.

En fin d'année 2008, ces critères ont permis de réaliser une analyse descriptive des cas d'ICD dans l'établissement, selon leur origine (nosocomiale, communautaire, inconnue ou importée), le type de cas (simple ou sévère), le taux de mortalité et de récurrences d'ICD.

D'autre part, le taux d'incidence d'ICD pour 1000 admissions et la densité d'incidence d'ICD pour 10 000 JP ont été calculées pour l'établissement, puis stratifiées par secteur et par pôle.

5.2 Etude comparative de type cas-témoins

Les critères investigués pour l'étude cas-témoins étaient les facteurs de risque endogènes et exogènes d'ICD.

Les facteurs de risque endogènes évalués étaient :

- l'âge,
- le sexe,
- les antécédents de séjours hospitaliers dans l'établissement dans l'année précédant la date de prélèvement (nombre de jours cumulés).

L'immunodépression et les comorbidités n'ont pas été évaluées de par les difficultés de définition du patient immunodéprimé et de la création d'un score mesurant les comorbidités.

Les facteurs de risque exogènes évalués étaient les expositions à risque des patients (cas et témoins) **dans les 30 jours précédents la date de prélèvement** :

- les traitements antibiotiques (molécules et nombres de jours),
- la chirurgie digestive,
- la chimiothérapie,

- les immunosuppresseurs,
- les laxatifs,
- les antiacides,
- les antihistaminiques H2,
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP),
- la promiscuité avec un autre patient porteur de *C. difficile*.

Ces données ont été recueillies sur la fiche de surveillance proposée par l'InVS en 2006 lors de la publication des recommandations concernant la conduite à tenir pour le diagnostic, la surveillance et la maîtrise des ICD dans les établissements de santé (**Annexe 4**).

6. Saisie et analyse des données

Les critères de la surveillance de l'ensemble des cas ont été saisis dans un tableau Excel couplé à un graphique permettant de visualiser en temps réel le nombre de cas d'ICD mensuel de chaque type.

Les données cliniques et des facteurs de risques des cas nosocomiaux et des témoins ont été saisies dans un programme d'analyse créé sur le logiciel Epi-info version 6 afin de réaliser l'étude descriptive. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, la médiane et les valeurs extrêmes. Pour les comparaisons, le test de student a été utilisé pour les variables quantitatives et le test de chi2 pour les variables qualitatives et à deux classes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Pour l'analyse des facteurs de risque, les variables quantitatives telles que l'âge des patients, la durée d'hospitalisation dans l'année précédente et la durée de traitement antibiotique ont été regroupés en 3 classes selon les quartiles. Les antibiotiques ont été regroupés en classe d'antibiotiques.

Les données ont été transférées sur le logiciel STATA version 10.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) pour réaliser les analyses univariée et multivariée. Tous les critères vérifiant le test des risques proportionnels ont été inclus dans l'analyse multivariée. Dans le modèle de Cox, les résultats étaient exprimés en RR instantanés et calculés pour un risque de 5%. Des courbes de survie des cas exposés aux facteurs de risque significativement associés aux ICD par rapport aux cas non exposés ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier.

III. Résultats

1. Surveillance

1.1 Analyse descriptive des cas

Sur l'année 2008, 2302 prélèvements de selles ont été analysés par le laboratoire de Bactériologie pour la recherche de toxines de *C. difficile* chez 1466 patients du CHU de Nantes. Parmi ces prélèvements, 121 se sont avérés positifs pour la toxine de *C. difficile* (TOX +). Ces infections ont été diagnostiquées chez 61 femmes et 60 hommes. L'âge moyen des patients était de 52 ans IC95% [46,5 ; 57,1]. Parmi ces cas d'ICD, on dénombrait 74 cas acquis dans l'établissement (61%), 37 cas communautaires (31%), 5 cas importés d'un autre établissement (4%) et 5 cas d'origine inconnue (4%) selon les définitions de l'InVS (**Tableau IV**).

Parmi les 121 cas, on dénombrait notamment 17 cas sévères (14%) dont 9 CPM (7%), 6 décès liés ou associés à l'infection (5%) et 2 cas avec des signes cliniques importants. Seize patients ont présenté une récurrence d'ICD en 2008 dont 10 dans les 60 jours (8%). Sept patients ont présenté une souche de *C. difficile* résistante à la moxifloxacine, mais sans signe de sévérité.

D'autre part, un seul signalement interne a été réalisé à l'EOH sur l'année 2008 concernant un cas groupé de trois ICD en Oncologie pédiatrique dans le secteur stérile, mais deux des enfants ne présentait pas de diarrhées. Ce signalement n'a pas été signalé en externe.

On observait une variation mensuelle du nombre de cas d'ICD communautaires et acquis sur l'ensemble de l'établissement sans tendance particulière sur l'année, avec un minimum de 3 cas acquis en juillet et de 12 cas acquis dans l'établissement en février. Les cas communautaires moins nombreux, variaient entre 0 cas en avril, octobre et décembre à 7 cas au mois de novembre. Les cas importés d'autres établissements étaient anecdotiques avec 5 cas parmi les 121 cas d'ICD isolés sur l'année 2008 (**Figure 9**).

Tableau IV. Caractéristiques des cas d'infections à *C. difficile* au CHU de Nantes sur l'année 2008

	N = 121	%
Age (ans)		
moyenne	52	-
IC95% moyenne	[46,5 ; 57,1]	-
médiane	61	-
Sexe		
homme	60	49,6
femme	61	50,4
Origine des cas		
nosocomiale	74	61,0
importée	5	4,0
communautaire	37	31,0
inconnue	5	4,0
CPM (diagnostic endoscopique)	9	7,0
Décès	10	8,3
Expertise du décès		
non lié	4	3,3
associé	4	3,3
lié	2	1,6
Type de cas		
simple	101	86,0
sévère	17	14,0
Récurrences	16	13,0
dans les 60 j	10	8,0
> 60 j	6	5,0
Souches résistantes à la moxifloxacine	7	6,0

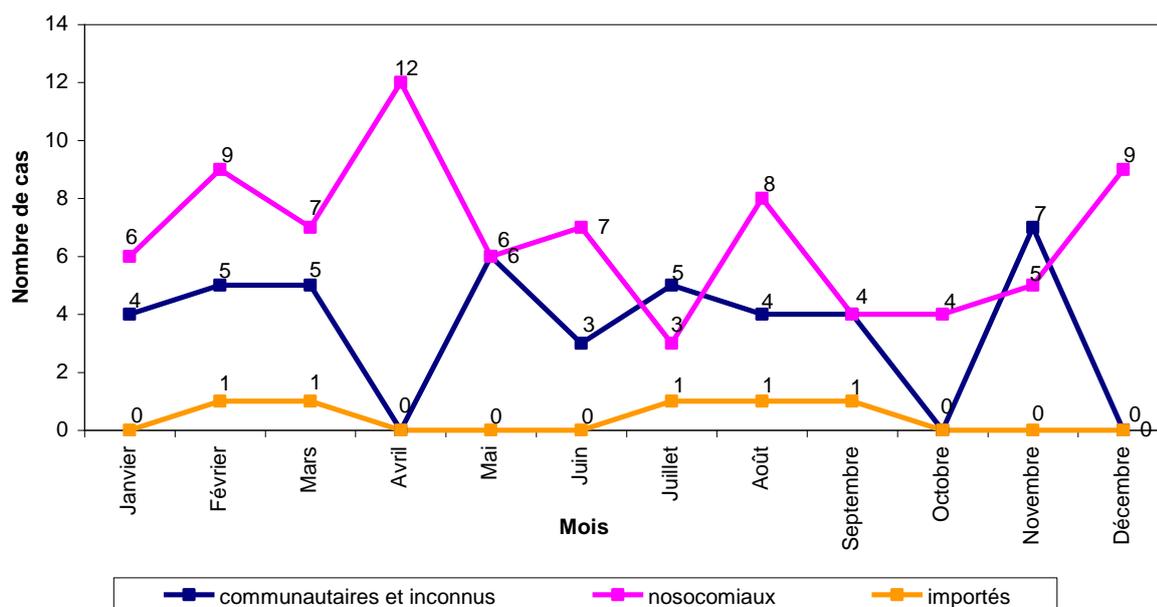


Figure 9. Evolution mensuelle du nombre et du type de cas d'infections à *C. difficile* au CHU de Nantes sur l'année 2008

1.2 Incidence des ICD

La densité d'incidence globale des ICD en 2008 sur l'ensemble de l'établissement était de 1,4 pour 10 000 JP. Elle était de 2,4 pour 10 000 JP dans le secteur de court-séjour Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) ; de 0,6 pour 10 000 JP dans le secteur de Soins de Suites et de Réadaptation (SSR) ; et de 0,1 en Soins de Longue Durée (SLD) et en Psychiatrie.

Le taux d'incidence global d'ICD était de 1,3 pour 1000 admissions sur l'établissement. Les taux d'incidences d'ICD en court séjour et en psychiatrie étaient assez faibles respectivement 1,3 et 0,2 pour 1000 admissions. Les taux étaient plus élevés dans les services de SSR et SLD, respectivement 2,2 et 1,6 pour 1000 admissions (**Figure 10**).

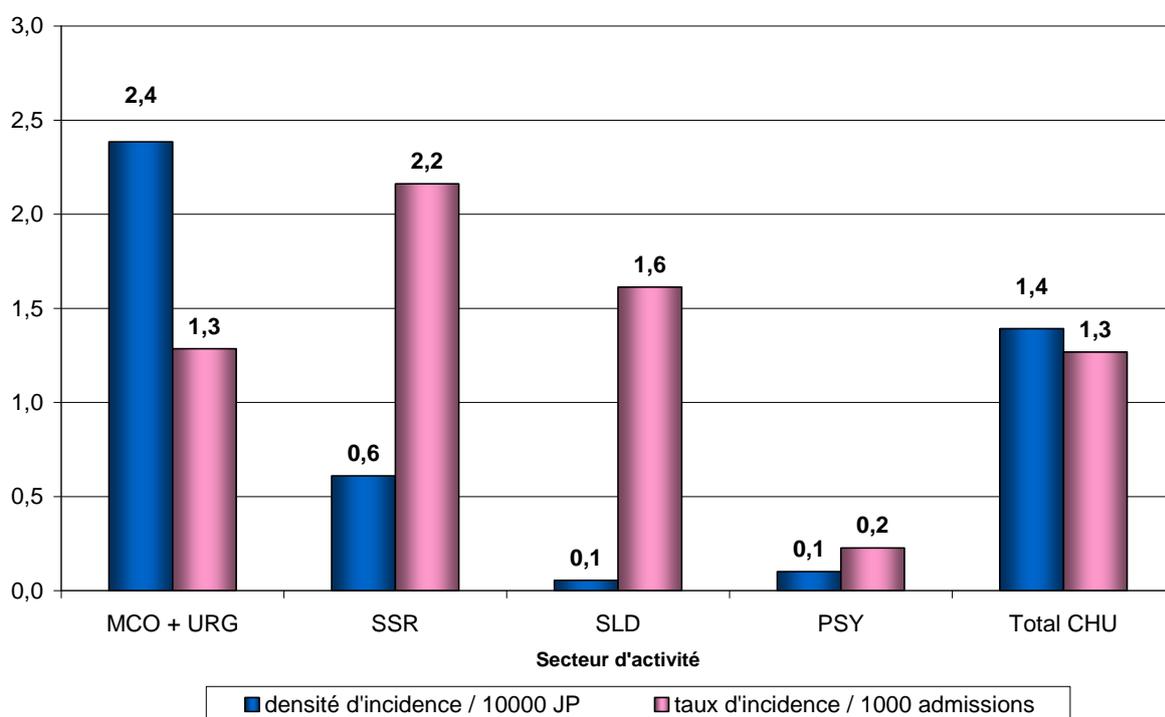


Figure 10. Densité d'incidence et taux d'incidence des infections à *C. difficile* au CHU de Nantes sur l'année 2008 selon le secteur d'activité

La densité d'incidence des ICD a également été calculée par pôle avec des taux variant de 14,3 pour 10 000 JP pour le pôle Urgence, et 11,2 pour le pôle Cancérologie à 0,2 et 0,1 pour 10 000 JP respectivement pour les pôles Gériatrie et Psychiatrie. Parmi les pôles de court-séjour, les pôles de Médecine, Uro-Néphrologie et Anesthésie-réanimation présentaient des densités d'incidence plus élevées que la moyenne de l'établissement alors que les pôles de Maladies digestives (IMAD), Institut du thorax, Neurosciences, et Hôpital Mère-Enfant présentaient des taux faibles, de moins de 1 cas pour 10 000 JP.

D'autre part, les taux d'incidences étaient élevés pour les pôles de Cancérologie (10,8), de Médecine (5,2), d'Uro-Néphrologie (3,5) et d'Anesthésie-réanimation (3,3), mais également pour le pôle Gériatrique (4,8) qui présentait une densité d'incidence faible (0,2).

Au contraire, le taux d'incidence était faible pour le pôle Urgences (1,9) alors que la densité d'incidence pour ce pôle était élevée (14,3) (**Figure 11**).

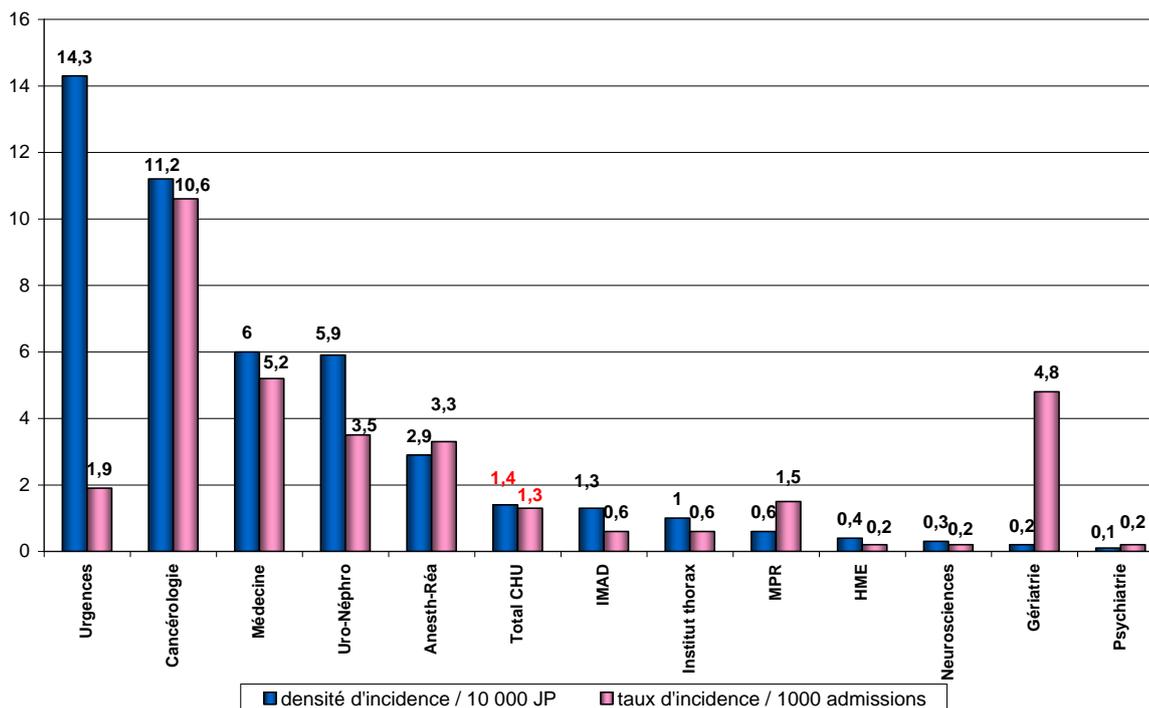


Figure 11. Densité d'incidence et taux d'incidence des infections à *C. difficile* au CHU de Nantes sur l'année 2008 par pôle

2. Etude comparative de type cas-témoins

2.1 Caractéristiques des cas et des témoins

Pour l'étude cas-témoins, 132 témoins ont été appariés au 74 cas nosocomiaux selon les critères d'appariement détaillés précédemment. Pour 7 cas, aucun témoin n'a pu être apparié par l'absence de patients dépistés pour la toxine de *C. difficile* dans certains services ou l'absence de patients ayant un délai de séjour proche du délai de diagnostic du cas. Pour 1 des 74 cas un seul témoin a été apparié.

Les cas étaient peu différents des témoins au niveau du sex-ratio, de l'âge, du mode d'entrée, du mode de sortie, de la durée de séjour et de la mortalité toute causes confondues (différences non significatives).

Concernant l'épisode diarrhéique, on observait une durée des symptômes significativement plus élevée pour les cas (10,4 jours) que pour les témoins (6,7 jours). Le délai d'infection était également significativement plus élevé chez les cas (19,4 jours) que chez les témoins (10,4 jours), comme le délai de diagnostic.

2.2 Analyse des facteurs de risque d'acquisition des ICD

Trois facteurs de risques étaient associés significativement aux infections à *C. difficile* après analyse univariée par modèle de Cox. Les antécédents de séjours hospitaliers dans l'année précédente étaient associés aux ICD avec un RR = 1,86 ; IC95% [1,04 ; 3,34]. Les C3G étaient la seule classe d'antibiotiques associée significativement aux ICD (RR = 1,62 IC95% [1,00 ; 2,62]). Les antécédents de chirurgie gastro-intestinale dans les 30 jours précédents étaient également un facteur favorisant les ICD (RR = 2,42 IC95% [1,34 ; 4,36]).

L'analyse univariée a permis de mettre en évidence des facteurs protecteurs des ICD. On observait un RR = 0,40 IC95% [0,23 ; 0,69] pour les laxatifs et un RR = 0,56 IC95% [0,35 ; 0,89] pour les IPP (**Tableau V**).

Tous les critères analysés en analyse univariée ont validé l'hypothèse des risques proportionnels ($p < 0,05$) et ont été pris en compte dans l'analyse multivariée par modèle de Cox. Dans le modèle initial, seuls les laxatifs apparaissaient significatifs. L'âge et la durée d'hospitalisation dans l'année précédente sont les 2 critères sur lesquels l'ajustement a été réalisé dans le modèle final.

L'analyse multivariée par méthode descendante conditionnelle a permis de mettre en évidence un seul facteur de risque d'acquisition des ICD et un facteur protecteur après ajustement sur l'âge et la durée d'hospitalisation dans l'année précédente. Les C3G étaient le seul facteur de risque associé aux ICD après ajustement avec un RR = 2,20 IC95% [1,26 ; 3,82]. Les antécédents de séjours hospitaliers dans l'année précédente et la chirurgie gastro-intestinale n'étaient pas significativement liés aux ICD après analyse multivariée. D'autre part, les laxatifs apparaissaient toujours comme un facteur protecteur des ICD avec un RR = 0,35 IC95% [0,19 ; 0,67] après ajustement sur l'âge et durée d'hospitalisation dans l'année précédente, mais pas les IPP (**Tableau VI**).

En complément des résultats précédents, nous avons réalisé des courbes de Kaplan –Meier représentant la probabilité de survie sans ICD des patients exposés aux C3G par rapport aux patients non exposés. Ces courbes montrent que la probabilité de survie des patients sans ICD exposés aux C3G était significativement plus faible que pour les patients non exposés à cette classe de médicaments ($p = 0,043$ avec le test du logrank). En effet, on observe que 50% des patients exposés aux C3G étaient non infectés par *C. difficile* après un mois d'hospitalisation contre 70% des patients non exposés (**Figure 12**).

Tableau V. Facteurs de risque associés à l'acquisition des ICD dans les services d'hospitalisation du CHU de Nantes. Analyse univariée par la méthode de Cox

	Cas n (%)	Témoins n (%)	RR [IC 95%]	p
Sexe				
homme	39 (52,7)	70 (53,0)	1,15 [0,72 ; 1,84]	0,558
femme	35 (47,3)	62 (47,0)		
Age par catégories (ans)				
<=60.5	43/74 (58,1)	60/132 (45,4)	0,72 [0,38 ; 1,35]	0,307
>60.5 et <=75	12/74 (16,2)	40/132 (30,3)	0,52 [0,26 ; 1,04]	0,067
>75	19/74 (25,7)	32/132 (24,2)	0,74 [0,40 ; 1,35]	0,328
Mode d'entrée				
domicile	43/74 (58,1)	78/132 (59,1)	0,89 [0,54 ; 1,47]	0,659
transfert externe	5/74 (6,7)	12/132 (9,1)	0,87 [0,34 ; 2,22]	0,779
ATCD de séjours hospitaliers < 1 an	59/74 (79,7)	77/132 (58,3)	1,86 [1,04 ; 3,34]	0,038
Durée de séjours hospitaliers < 1 an (jours)				
<=19	40/74 (54,0)	100/132 (75,7)	0,98 [0,44 ; 2,21]	0,974
>19 et <=49.5	17/74 (23,0)	15/132 (11,4)	1,44 [0,71 ; 2,89]	0,308
>49.5	17/74 (23,0)	17/132 (12,9)	1,26 [0,61 ; 2,62]	0,530
Traitement ATB dans les 30 j	64/74 (86,5)	108/132 (81,8)	1,10 [0,56 ; 2,16]	0,782
Durée de traitement antibiotique (jours)				
<=8	41/74 (55,4)	84/132 (63,6)	1,06 [0,50 ; 2,25]	0,886
>8 et <=14	11/74 (14,9)	28/132 (21,2)	0,65 [0,29 ; 1,45]	0,295
>14	22/74 (29,7)	20/132 (15,1)	0,93 [0,46 ; 1,86]	0,829
Aminosides	11/74 (14,9)	14 (10,6)	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,279
Fluoroquinolones	11/74 (14,9)	17/132 (12,9)	1,12 [0,66 ; 1,90]	0,680
C3G	12/74 (16,2)	13/132 (9,8)	1,62 [1,00 ; 2,62]	0,048
Pénicillines	17/74 (23,0)	40/132 (30,3)	0,71 [0,44 ; 1,14]	0,158
Glycopeptides	4/74 (5,4)	13/132 (9,8)	0,83 [0,43 ; 1,57]	0,567
Macrolides	2/74 (2,7)	3/132 (2,3)	0,88 [0,21 ; 3,61]	0,862
IPP	35/74 (47,3)	85/132 (64,4)	0,56 [0,35 ; 0,89]	0,014
Anti-H2 et topiques intestinaux	13/74 (17,6)	27/132 (20,5)	1,07 [0,58 ; 1,95]	0,834
Laxatifs	18/74 (24,3)	56/132 (42,4)	0,40 [0,23 ; 0,69]	0,001
Antidiarrhéiques	8/74 (10,8)	12/132 (9,1)	1,17 [0,53 ; 2,56]	0,692
Chimiothérapie	25/74 (33,8)	48/132 (36,4)	0,92 [0,56 ; 1,51]	0,753
Immunosuppresseurs	26/74 (35,1)	57/132 (43,2)	0,68 [0,42 ; 1,11]	0,125
Chirurgie gastro-intestinale	14/74 (18,9)	12/132 (9,1)	2,42 [1,34 ; 4,36]	0,003

Tableau VI. Facteurs de risque associés à l'acquisition des ICD dans les services d'hospitalisation du CHU de Nantes. Analyse multivariée par modèle de Cox

Modèle final

	RR ajusté*	Std Err	z	p > z	IC 95%
Durhosp* > 8 et <= 19 j	1,07	0,45	0,16	0,87	0,47 ; 2,44
Durhosp > 19 et <= 49,5 j	1,54	0,59	1,13	0,26	0,73 ; 3,24
Durhosp > 49,5 j	1,61	0,66	1,18	0,24	0,73 ; 3,58
Age <= 60,5 ans	0,82	0,30	-0,55	0,58	0,40 ; 1,67
Age > 60,5 et <= 75 ans	0,57	0,24	-1,34	0,18	0,25 ; 1,30
Age > 75 ans	1,10	0,39	0,27	0,79	0,54 ; 2,22
C3G	2,20	0,62	2,77	0,006	1,26 ; 3,82
Laxatifs	0,35	0,11	-3,23	0,001	0,19 ; 0,67

* Durhosp : Durée d'hospitalisation dans l'année précédente

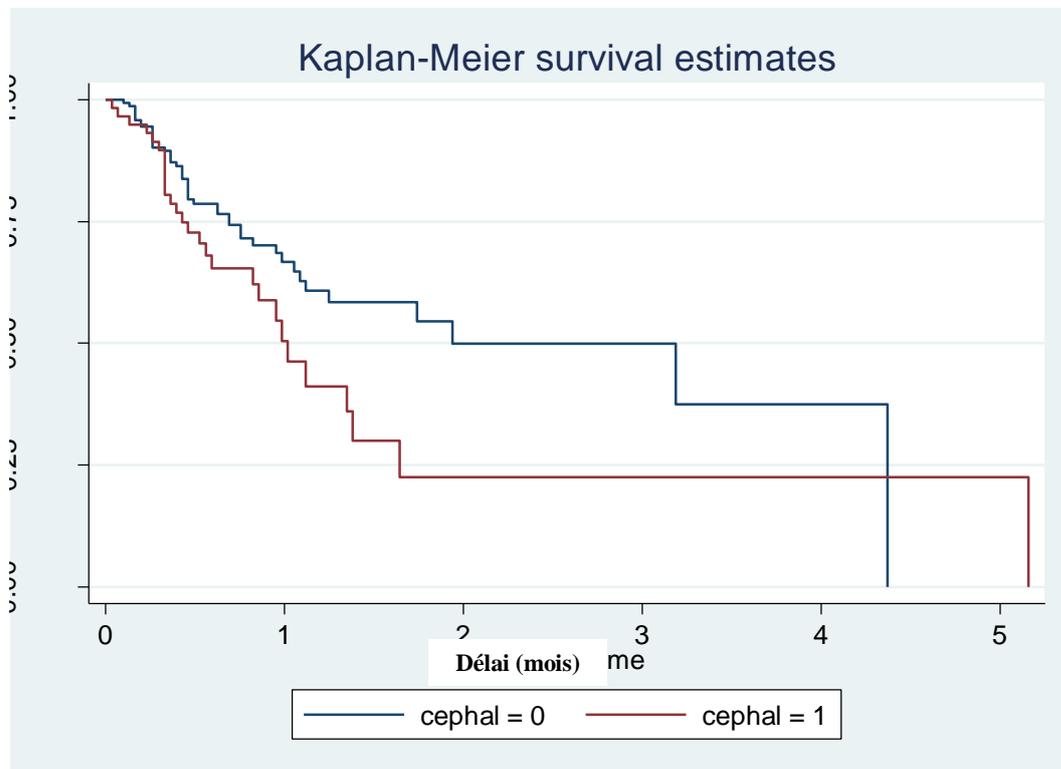


Figure 12. Courbes de survie sans ICD des patients exposés aux C3G (cephal = 1) et non exposés au C3G (cephal = 0) réalisées par la méthode de Kaplan-Meier

IV. Discussion

Les infections à *C. difficile* sont devenues une préoccupation importante dans les établissements de santé avec une augmentation de l'incidence ces dernières années. La mise en évidence de nouvelles souches (027 et 017) montre l'intérêt d'un système de surveillance prospectif au niveau national et dans les hôpitaux dans la détection de souches émergentes. L'analyse de la sévérité des cas et de la mortalité liées à ces infections permet également d'évaluer la virulence de ces nouvelles souches. En France, la mise en place d'une surveillance a été tardive, mais notre pays n'a pas été le plus touché par les épidémies liées à la souche 027. Il convient cependant de rester vigilant à la diffusion de *C. difficile* en milieu hospitalier et la mise en place d'une surveillance est un outil important de veille épidémiologique.

Depuis 2006, la surveillance prospective et continue sur l'année des ICD dans notre établissement nous permet de déterminer l'incidence annuelle générale et par pôle et de suivre l'évolution des ICD dans le temps. Ce volet épidémiologique de la surveillance permet de fournir des taux d'incidence pertinents au niveau national et de comparer ces données à celles publiées dans la littérature.

La surveillance clinique des ICD réalisée sur l'année 2008 met en évidence une population de patients infectés par *C. difficile* relativement jeune, avec un âge moyen de 52 ans. Les pourcentages de cas sévères (14%) et de décès liés ou associés à l'ICD (5%) correspondaient à ceux retrouvés dans la littérature, respectivement autour de 20% et 3,4 à 5% (Pepin *et al.*, 2004 et Barbut *et al.*, 2007). Le taux de CPM confirmées à la sigmoïdoscopie de 7% était peut être un peu sous-estimé car il s'agit d'un examen invasif qui n'est pas réalisé chez les personnes âgées, notamment dans les services de long-séjour. La proportion de cas acquis dans l'établissement était seulement de 61% ce qui est plus faible que les taux rapportés dans la littérature où les cas nosocomiaux représentent plus de 70% des cas. Mais ce taux dépend sans doute du recrutement de chaque hôpital et on peut penser qu'un Centre Hospitalier Universitaire reçoit plus de cas communautaires admis pour le traitement de l'infection que d'autres centres hospitaliers. En effet, on observait que 41% des cas sévères étaient d'origine communautaire (7/17). Le pourcentage de récurrences dans les 60 jours était peu élevé (8%), mais il était difficile de distinguer les vraies récurrences des épisodes d'ICD chroniques. De plus, nous n'avons pas réalisé un suivi actif de tous les cas d'ICD par appel téléphonique après la sortie des patients de l'hôpital.

Nous retrouvons dans notre surveillance une épidémiologie proche de celle de Barbut *et al.* dans une étude européenne multicentrique réalisée entre 2003 et 2007.

En effet, la densité d'incidence globale de 1,4 pour 10 000 JP et le taux d'incidence de 1,3 pour 1000 admissions correspondent aux taux de 1,4 et de 1,1 de l'étude européenne. Ce sont des taux faibles que l'on retrouve dans les hôpitaux hors période épidémique. Comme au niveau européen, les densités d'incidence étaient élevées dans les pôles à risque comme la Cancérologie avec un taux de 11,2 pour 10 000 JP (contre 10 dans l'étude de Barbut) et de Maladies infectieuses avec un taux de 6 pour 10 000 JP (contre 5,3). Mais la densité d'incidence dans les services de Maladies Digestives de notre établissement était relativement faible avec un taux de 1,3 pour 10 000 JP (contre 6,5) alors qu'il s'agit de services à risque de par les pathologies des patients. La densité d'incidence était la plus élevée pour le pôle Urgence (14,3 cas pour 10 000 JP) où sont dépistés la plupart des cas communautaires. Les autres pôles où les densités d'incidence étaient élevées par rapport à l'incidence globale sont les pôles Uro-néphrologie (5,9 pour 10 000 JP) et Anesthésie-Réanimation (2,9 pour 10 000 JP) qui reçoivent des patients fragiles greffés et immunodéprimés. Dans le pôle Cancérologie, l'incidence élevée pouvait être liée également aux pratiques des cliniciens qui réalisent des dépistages systématiques des toxines de *C. difficile* chez les sujets aphasiques. Le nombre d'ICD était sans doute surestimé pour ces services, certains patients pouvant être simplement colonisés par *C. difficile*. Ceci est certainement le cas en Oncologie pédiatrique puisque la proportion de colonisation des enfants est bien supérieure aux adultes.

Sur l'année 2008, un seul cas groupé d'ICD a été signalé dans l'établissement, mais des formations régulières des équipes paramédicales ont été réalisées par l'EOH et ont permis de les sensibiliser au respect des bonnes pratiques. L'EOH rappelle systématiquement les précautions de type « contact » et les modalités de bionettoyage à chaque nouveau cas de *C. difficile* diagnostiqué, et les services de soins sont désormais familiarisés avec ces mesures spécifiques et contraignantes. Nous avons observé que la prévention de la transmission croisée de ce germe en milieu hospitalier était possible lorsque les services concernés avaient des moyens importants permettant l'isolement géographique des infectés, la mise en place de précautions complémentaires de type « contact », la mise à disposition de matériels à usage unique et le bionettoyage spécifique, mais cette prise en charge reste lourde pour les services. Chaque cas groupé est investigué par l'EOH et est l'occasion d'une information supplémentaire dans le service. Le peu de cas groupés recensés grâce à notre surveillance nous laissent penser que ces pratiques sont bien respectées et que la transmission croisée de *C. difficile* est limitée dans notre établissement.

Lors de cas groupés, des investigations plus poussées, notamment par typage des souches en biologie moléculaire, permettent d'évaluer la transmission croisée et le nombre de cas secondaires. Ceci nous permet d'argumenter l'importance de la mise en place de ces précautions pour limiter la transmission de patients à patients et d'insister sur les mesures correctives.

Il est important de réaliser des études épidémiologiques en plus de la surveillance des ICD pour analyser plus précisément le profil des patients et les facteurs de risque. Les études récentes montrent que l'épidémiologie des ICD évolue avec l'émergence de nouvelles souches. L'étude des facteurs de risque est donc essentielle pour cibler les patients à risque et mettre en place des moyens de prévention adaptés. De plus, les résultats des nombreuses études ayant déjà été réalisées ne sont pas toujours en accord, et les facteurs de risque semblent varier avec l'évolution des soins et de l'utilisation des antibiotiques.

Dans notre étude, la comparaison des cas acquis d'ICD à des témoins diarrhéiques du même service nous a permis d'évaluer les facteurs de risque de survenue d'une infection à *C. difficile* dans l'établissement parmi des patients présentant une diarrhée nosocomiale. Nous avons choisi un modèle de Cox pour l'analyse des facteurs de risque car il permet d'analyser, contrairement à la régression logistique, le rôle des critères étudiés dans le délai de survenue de l'infection.

L'analyse univariée de nos données a mis en évidence trois facteurs de risque d'ICD dans notre établissement. Les antécédents de séjours hospitaliers dans l'année précédente étaient significativement associés au risque d'ICD avec RR = 1,86 IC95% [1,04 ; 3,34], ainsi que les C3G (RR = 1,62 IC95% [1,0 ; 2,62]) et la chirurgie gastro-intestinale (RR = 2,42 IC95% [1,34 ; 4,36]). Ces facteurs de risque ont déjà été décrits précédemment dans plusieurs études. Les C3G sont une des classes d'antibiotiques les plus à risque d'ICD avec les pénicillines et la clindamycine. L'hospitalisation prolongée a été également décrite dans les études de Chang, 2000 ; Harbarth, 2001 et Baxter, 2008 comme facteur de risque d'ICD avec des OR de 1,03. La durée moyenne de séjour n'était pas différente chez les cas et les témoins, ce qui montre que les séjours hospitaliers sont plus à l'origine des ICD que la conséquence de ces infections. Les interventions gastro-intestinales sont un facteur de risque décrit depuis longtemps dans la littérature mais peu d'études ont évalué ce risque sur les ICD à part Thibault *et al.*, en 1991 avec un OR de 4,70 [1,00 ; 21,00]. Les autres critères étudiés (l'âge stratifié par catégories, le mode d'entrée, la durée des séjours hospitaliers et les autres médicaments) n'étaient pas associés à la survenue d'ICD dans notre étude. Nous avons remarqué cependant une tendance proche de la signification pour la catégorie d'âge entre 60,5 et 75 ans avec $p = 0,067$. Notre étude manque peut être de puissance pour montrer un effet de l'âge avancé dans la survenue des ICD. Parmi les autres médicaments, les laxatifs étaient retrouvés comme facteur protecteur des ICD (RR = 0.40 [0.23 ; 0.69]), ainsi que les IPP (RR = 0.56 IC95% [0.35 ; 0.89]) alors que cette dernière classe est connue comme un facteur de risque de survenue des ICD.

L'analyse multivariée des critères précédents après ajustement sur les catégories d'âge et la durée de séjours hospitaliers dans l'année précédente ne met finalement en évidence que les C3G comme facteur de risque indépendant de survenue des ICD avec un RR = 2,20 IC95% [1,26 ; 3,82], et les laxatifs comme facteur protecteur des ICD avec un RR = 0,35 IC95% [0,19 ; 0,67]. Ceci est confirmé par les courbes de Kaplan-Meier qui montrent des probabilités de survie des cas sans ICD significativement plus faibles pour les patients ayant été exposés aux C3G ($p = 0,043$) que pour les cas non exposés à ces antibiotiques. Les C3G sont en effet une des classes les plus à risque d'ICD d'après les méta-analyses réalisées en 1998 par Bignardi, et en 2003 par Thomas, mais les témoins choisis dans ces études étaient tous des témoins non diarrhéiques et des patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques ou des antibiotiques à faible pouvoir de sélection bactérienne. De plus, les OR rapportés en analyse multivariée étaient très divers et différaient selon la molécule de C3G, de 36,20 pour le cefotaxime à 4,90 pour la ceftriaxone d'après Bignardi *et al.*, 1998. Concernant le rôle des laxatifs, peu d'études ont été réalisées. Starr *et al.* (2003) ont montré que les patients ne recevant pas de laxatifs étaient plus à risque de colonisation par *C. difficile* en analyse univariée (OR = 1,04 IC95% [1,00 ; 1,07] et une autre étude réalisée par Raveh *et al.* (2006) ne retrouvait pas d'association dans la survenue des ICD. Les autres facteurs de risques analysés dans notre étude (âge, durée de séjours hospitaliers, chirurgie gastro-intestinale, autres antibiotiques et IPP) n'étaient pas associés à la survenue d'ICD. Une explication possible est que les facteurs habituellement retrouvés dans la littérature sont plus des facteurs de risque de survenue de diarrhées aux antibiotiques que d'ICD, les études cas-témoins faisant intervenir la plupart du temps des témoins non diarrhéiques. En effet, les deux études ayant utilisé des témoins diarrhéiques (Vesta, 2005 et Raveh, 2006) n'ont pas réussi à montrer d'association entre l'utilisation des antibiotiques et les ICD sauf pour la clindamycine dans l'étude de Raveh *et al.* (2006). Ceci montre qu'il faut être vigilant à bien poser le problème auquel l'étude doit répondre dans les études cas-témoins. Ces résultats mettent également en évidence que la physiopathologie des ICD est complexe et qu'il est difficile de distinguer les facteurs de risque de diarrhées aux antibiotiques, de colonisation et d'ICD. Le fait que les cas et les témoins étaient appariés sur le même service peut être une difficulté car on peut penser qu'il existait des habitudes de prescriptions par service. Dans ce contexte, il est sans doute plus difficile de mettre en évidence le rôle des médicaments dans la survenue des ICD et seuls les médicaments les plus à risque d'ICD, comme les C3G, ont pu être mis en évidence. D'autre part, nous avons analysé les facteurs de risque par classe pour les antibiotiques et les IPP, pour des soucis de faisabilité, alors que l'on sait qu'il existe des effets différents pour chaque molécule. Ceci peut expliquer que l'on n'ait pas réussi à mettre en évidence d'autres facteurs de risque parmi les médicaments prescrits et que l'on retrouve des résultats aberrants pour les IPP.

De plus, le recueil des données a eu lieu à partir des dossiers patients et était difficile car on observait parfois des incohérences entre les prescriptions médicales et les administrations réellement réalisées. Enfin, le recueil des données des témoins réalisé en rétrospectif a pu constituer un biais d'information et sous-estimé les associations.

L'analyse des facteurs de risque des ICD est donc complexe et il apparaît qu'une étude réalisée sur une année et sur un établissement est forcément limitée et pourra apporter peu de résultats intéressants pour les infections dont l'origine est multifactorielle.

Afin d'éclaircir le rôle des facteurs de risques dans la survenue des ICD, il faudrait réaliser une étude prospective multicentrique des cas d'ICD auxquels on appairerait plusieurs groupes témoins : diarrhéiques, non diarrhéiques, colonisés ou non, ayant reçu des antibiotiques ou non. Concernant les antibiotiques et les IPP, il conviendrait de réaliser l'analyse des données par molécule et par durée de traitement de chaque molécule. La création d'une base nationale de recueil des données des ICD sur plusieurs années permettrait de pouvoir réaliser cette étude avec une puissance suffisante et une méthodologie satisfaisante.

Même si peu de facteurs de risque ont été mis en évidence dans notre étude, le facteur de risque principal des ICD semble être les antibiotiques, notamment les céphalosporines de troisième génération. La prévention des ICD repose donc essentiellement sur la mise en place d'une politique de validation et de suivi des prescriptions d'antibiotiques. Cette politique de suivi des antibiotiques est déjà mise en œuvre dans la plupart des établissements pour limiter la sélection et la diffusion des BMR. Les recommandations d'antibiothérapie pour la prévention des ICD ne font donc que renforcer l'importance d'avoir une politique de suivi de l'antibiothérapie. En effet, dès 1997 McNulty a montré l'importance d'une politique de restriction de l'utilisation des antibiotiques comme Ludlam en 1999. L'équipe de Nuila en 2008 a montré notamment que la mise en place d'un programme de surveillance des prescriptions des antibiotiques a permis de diminuer de façon significative le taux d'incidence des ICD de 2,2/10 000 JP à 1,2/10 000 JP. La définition de patients à risque, grâce à la création d'un score de risque clinique, permettrait également de pouvoir cibler ces patients et d'être plus vigilant lors de leur prise en charge (Garey *et al.*, 2008). Dans notre établissement, l'existence de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans plusieurs services et de la présence de référents en antibiothérapie permet de suivre une partie des prescriptions d'antibiotiques.

Concernant le rôle des IPP, les études ayant montré leur implication dans les ICD sont relativement récentes, peu nombreuses, et aucune étude n'a prouvé une relation de cause à effet entre IPP et les ICD. Ces études soulèvent le problème plus général de la prescription abusive de cette classe de médicaments.

Une évaluation réalisée en 2001 au Royaume-Uni a montré en effet une utilisation incorrecte des IPP dans plus de 67% des cas (Walker et McDonald, 2001), et d'autres études réalisées en Australie, Irlande et Etats-Unis ont confirmé ces résultats (Forgacs et Loganayagam, 2008). En France, nous observons également une proportion importante de prescriptions d'IPP hors AMM, de façon systématique dans les services de réanimation, ou en prévention de l'ulcère gastro-intestinal chez des patients non à risque, mais celle-ci n'a pas été évaluée au niveau national. Une réévaluation de l'efficacité des différents IPP chez l'adulte par la Haute Autorité de santé (HAS), publiée en janvier 2009, a permis néanmoins de soulever le problème de ces prescriptions hors indications. Des recommandations ont été émises dès 2000 au Royaume-Uni par le National Institute for Health Clinical Excellence (NICE), et en février 2009 en France, par la publication d'une fiche de bon usage des IPP rappelant les recommandations de prescription de l'AFSSAPS de 2007 pour cette classe de médicaments (Assurance Maladie, 2009). Mais il n'y a pas encore de prise de conscience collective du rôle des IPP dans les ICD et de l'intérêt d'une prescription limitée chez les patients à risque. Comme pour les antibiotiques, l'étude des facteurs de risques d'ICD a mis en évidence la nécessité de rationaliser la prescription de ces médicaments qui sont de plus coûteux (Cunningham et Dial., 2008).

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des facteurs de risque d'ICD au CHU de Nantes et de proposer des moyens de prévention de ces infections. L'étude cas-témoins que nous avons réalisée a mis en évidence le rôle des C3G dans la survenue des ICD par rapport à d'autres patients ayant présenté une diarrhée nosocomiale avec recherche de toxines de *C. difficile* négative. Notre étude différait des précédentes par le critère de choix des témoins, peu d'études ayant utilisé des témoins diarrhéiques, et l'étude de Raveh *et al.* (2006) ayant mis en évidence uniquement le rôle de la clindamycine dans la survenue des ICD parmi des patients présentant une diarrhée nosocomiale. Néanmoins, les études monocentriques manquent souvent de puissance dans l'évaluation des facteurs de risque des infections multifactorielles comme les ICD, et il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique avec utilisation de plusieurs groupes témoins. Nous pourrions également analyser dans notre établissement la consommation des C3G en 2008 par pôle (DDJ / 10 000 JP) afin de déterminer si elle était significativement corrélée à l'incidence des ICD.

Le résultat de notre étude montre qu'une politique de prescription limitée et raisonnée des antibiotiques à large spectre et qu'une évaluation régulière des pratiques d'antibiothérapie est importante dans la prévention primaire des ICD. Il est donc nécessaire d'organiser dans chaque établissement un suivi multidisciplinaire de l'antibiothérapie avec des praticiens formés. Des études nationales avec une méthodologie satisfaisante nous permettrons sans doute dans l'avenir d'obtenir des résultats plus intéressants concernant d'autres facteurs de risques et d'améliorer la prévention primaire de ces infections.

D'autre part, les récurrences d'ICD posent un problème de prise en charge thérapeutique dans les établissements de santé. Bien que des études aient été réalisées sur l'efficacité des probiotiques en association avec les traitements antibiotiques conventionnels, les résultats manquent, et ces produits ne sont plus disponibles à l'hôpital. L'immunothérapie est la perspective qui semble la plus intéressante pour le traitement des récurrences, mais le recours aux immunoglobulines aurait un impact économique important dans la prise en charge de ces patients, et la vaccination contre les ICD est toujours en cours d'étude.

Enfin, il est recommandé aujourd'hui de mettre en place une surveillance prospective de ces infections dans les établissements de santé afin de suivre les taux d'incidence et de déterminer le profil des patients. La surveillance permet également de détecter précocement les épidémies, les souches émergentes et d'obtenir des données au niveau national. La surveillance nationale s'est mise en place seulement cette année en France, et il faudra attendre quelques années pour analyser l'évolution de l'incidence des ICD dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

Abdel Salam OM. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid secretion via a vagal pathway in anesthetized rats. *Pharmacol Res* 2004;50:309-16.

Al-Barrak A, Embil J, Dyck B *et al.* An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 1999;25:65-69.

Alfa MJ, Dueck C, Olson N, *et al.* UV-visible marker confirms that environmental persistence of *Clostridium difficile* spores in toilets of patients with *C. difficile*-associated diarrhea is associated with lack of compliance with cleaning protocols. *BMC Infect Dis* 2008;8:64.

Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004;189:1585-9.

Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-57.

Assurance Maladie. Inhibiteurs de la Pompe à Protons. Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Février 2009.

Barbut F, Leluan P, Antoniotti G, Collignon A, Sedallian A, Petit JC. Value of routine stool cultures in hospitalized patients with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:346-9.

Barbut F et Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(8):405-10.

Barbut F, Delmee M, Brazier JS, *et al.* A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:989-96.

Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1048-57.

Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, *et al.* Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:131-9.

Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978;75:778-82.

Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S235-41.

Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 4:S265-72.

Batzri S, Brugada O, Harmon JW, Rich NM. Inhibition of acid secretion in guinea pigs by tricyclic antidepressants: comparison with ranitidine and omeprazole. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:493-9.

Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:44-50.

- Beaugerie L.** Acute diarrhea in the adult. Diagnostic orientation and management in emergency situations. *Rev Prat* 2001;51:917-23.
- Bennett RG,** Gorbach S, Goldin R, Chang T. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea with Lactobacillus GC. *Nutr Today* 1996;31:35-38.
- Bignardi GE.** Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
- Biller JA,** Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with Lactobacillus GG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:224-6.
- Bishara J,** Peled N, Pitlik S, Samra Z. Mortality of patients with antibiotic-associated diarrhoea: the impact of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 2008;68:308-14.
- Bliss DZ,** Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.
- Blot E,** Escande MC, Besson D, *et al.* Outbreak of *Clostridium difficile*-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect* 2003;53:187-92.
- Bouza E,** Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 4:57-64.
- Brazier JS,** Fawley W, Freeman J, Wilcox MH. Reduced susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:741-2.
- Brown E,** Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:283-90.
- Butterworth SA,** Koppert E, Clarke A, Wiggs B, MacFarlane JK. Recent trends in diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in a tertiary care facility. *Am J Surg* 1998;175:403-7.
- Carling P,** Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699-706.
- Chang VT,** Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;31:717-22.
- Changela U,** Cannon JP, Aneziokoro C, Shah PS, Thottapurathu L, Lentino J. Risk factors and mortality associated with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea at a VA hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:562-6.
- Clabots CR,** Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 1992;166:561-7.
- Coignard B** et Barbut F. Réseau d'alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales, Institut de Veille Sanitaire. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Paris, 26 mai 2006.
- Cunningham R,** Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-5.

Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? J Hosp Infect 2008;70:1-6.

Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:626-34.

Delmée M, Vandercam B, Avesani V, et al. Epidemiology and prevention of *Clostridium difficile* infections in a leukemia unit. Eur J Clin Microbiol 1987;16:928-33.

Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Cmaj 2004;171:33-8.

Drudy D, Harnedy N, Fanning S, Hannan M, Kyne L. Emergence and control of fluoroquinolone-resistant, toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:932-40.

Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997;92:739-50.

Fordtran JS. Colitis due to *Clostridium difficile* toxins : underdiagnosed, highly virulent and nosocomial. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2006;19:3-12.

Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. Br Med J 2008;336:2-3.

Friedenberg F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 2001;44:1176-80.

Garcia-Lechuz JM, Hernangomez S, Juan RS, Pelaez T, Alcalá L, Bouza E. Extra-intestinal infections caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2001;7:453-7.

Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2008;70:298-304.

Gorbach SL, Chang TW, Goldin B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with Lactobacillus GG. Lancet 1987;2:1519.

Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology 1982;83:465-9.

Halim HA, Peterson GM, Friesen WT, Ott AK. Case-controlled review of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in southern Tasmania. J Clin Pharm Ther 1997;22:391-7.

Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child 1935;49:390.

Harbarth S, Samor MH, et Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2001;48:93-7.

Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical Risk Factors for Severe *Clostridium difficile*-associated Disease. Emerg Infect Dis 2009;15:415-22.

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français. Paris, 20 juin 2008.

- Hookman P**, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009;15:1554-80.
- Hubert B**, Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Dascal A, Fortin E, et al. A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 2007;44:238-44.
- Hutin Y**, Molina JM, Casin I, et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. Aids 1993;7:1441-7.
- Institut National de Veille Sanitaire, Réseau d'Alerte, d'investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales.** Infections à *Clostridium difficile* : incidence et caractérisation des souches responsables d'infections en France. Décembre 2008.
- Jacobs A**, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001;80:88-101.
- Joseph R**, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg R, Kuijper EJ, Delmée M. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. Eurosurveillance Weekly 2005; 10: 051020.
- Kazakova SV**, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. Arch Intern Med. 2006 Dec 11-25;166:2518-24
- Kaur S**, Vaishnavi C, Prasad KK, Ray P, Kochhar R. Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. Microbiol Immunol 2007;51:1209-14.
- Keates JS**, Pothoulakis C, Warny M, Castagliuolo I, Lamont JT, Kelly CP. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. Gut 1997;41:366-70.
- Klingler PJ**, Metzger PP, Seeling HS, Pettit PD, Knudsen JM, Alvarez S:A. *Clostridium ficile* infection:risk factors, medical and surgical management. Dig Dis 2000;18:147-60.
- Kotloff KL**, Wasserman SS, Losonsky GA, Thomas W, Jr., Nichols R, Edelman R, et al. Safety and immunogenicity of increasing doses of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine administered to healthy adults. Infect Immun 2001;69:988-95.
- Kuijper EJ**, de Weerd J, Kato H, et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20(8):528-34.
- Kuijper EJ**, Debast SB, Van Kregten E, Vaessen N, Notermans DW, van den Broek PJ. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2087-9.
- Kyne L**, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-7.
- Kyne L**, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. Lancet 2001;357:189-93.
- Kyne L**, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health Care Costs and Mortality Associated with Nosocomial Diarrhea Due to *Clostridium difficile*. Clinical Infectious Diseases 2002;34:346–353.

- Lalande V**, Barbut F, Petit JC. Infections nosocomiales liées à *Clostridium difficile*. HygieneS 2004;12:n°1.
- Lamontagne F**, Labbe AC, Haeck O, *et al.* Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg 2007;245:267-72.
- Layton BA, McDonald LC, Gerding DN, Liedtke LA, Strausbaugh LJ.** Changing patterns of *Clostridium difficile* disease: a report from infectious diseases physicians. Infect Dis Soc Am 2004:150.
- Lawrence SJ**, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:123-30.
- Leonard J**, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56; quiz 2057.
- Loo VG**, Poirier L, Miller MA, *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-9.
- Ludlam H**, Brown N, Sule O, *et al.* An antibiotic policy associated with reduced risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Age Ageing 1999;28:578-80.
- Marra AR**, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. BMC Infect Dis 2007;7:42.
- McDonald LC**, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006;12:409-15.
- McFarland LV**, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989;320:204-10.
- McFarland LV**, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990;162:678-84.
- McFarland LV**, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. Jama 1994;271:1913-8.
- McFarland LV**, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:43-50.
- McFarland LV.** Re: probiotics and *C difficile* diarrhea. Am J Gastroenterol 2000;95:2128.
- McFarland LV**, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002;97:1769-75.
- McFarland LV.** Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006;101:812-22.
- McNulty C**, Logan M, Donald IP, *et al.* Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. J Antimicrob Chemother 1997;40:707-11.

- McPherson S**, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
- Ministère de la Santé et des Solidarités.** 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. Paris, 2001.
- Ministère de la Santé et des Solidarités.** Circulaire DHOS\E2 – DGS\SD5C N° 21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. Paris, 2004.
- Morris JB**, Zollinger RM, Jr., Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990;160:535-9.
- Musher DM**, Aslam S, Logan N, *et al.* Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-90.
- Muto CA**, Blank MK, Marsh JW, *et al.* Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007;45:1266-73.
- Mutters R**, Nonnenmacher C, Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S. Quantitative detection of *Clostridium difficile* in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2009;71:43-8.
- Nath SK**, Thornley JH, Kelly M, Kucera B, On SL, Holmes B, *et al.* A sustained outbreak of *Clostridium difficile* in a general hospital: persistence of a toxigenic clone in four units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:382-9.
- National Institute for Health Clinical Excellence.** Guidance on the use of proton pump inhibitors (IPP) in the treatment of dyspepsia. London. Juillet 2000.
- Nuila F**, Cadle RM, Logan N, Musher DM. Antibiotic stewardship and *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1096-7.
- O'Brien JA**, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of *clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1219-27.
- Olson MM**, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:371-81.
- Pelaez T**, Alcalá L, Alonso R, *et al.* In vitro activity of ramoplanin against *Clostridium difficile*, including strains with reduced susceptibility to vancomycin or with resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1157-9.
- Pepin J**, Valiquette L, Alary ME, *et al.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Cmaj* 2004;171:466-72.
- Pepin J**, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758-64.
- Poutanen SM**, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cmaj* 2004;171:51-8.

- Raveh D**, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:231-7.
- Reed JF**, Edris BA, Eid S. *Clostridium difficile* : the new epidemic. In : 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 4-7, 2007; San Diego, California. Poster 816.
- Rohner P**, Pittet D, Peppey B, Nije-Kinge T, Auckenthaler R. Etiologic agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35:1427-32.
- Schroeder MS**, *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *American Family Physician* 2005;71:921-8.
- Seppälä K**, Hjelt L, Sipponen P. Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-associated colitis. A prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16:465-468.
- Shim JK**, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351:633-6.
- Simango C**, Mwakurudza S. *Clostridium difficile* in broiler chickens sold at market places in Zimbabwe and their antimicrobial susceptibility. *Int J Food Microbiol* 2008;124:268-70.
- Silva J, Jr.**, Batts DH, Fekety R, Plouffe JF, Rifkin GD, Baird I. Treatment of *Clostridium difficile* colitis and diarrhea with vancomycin. *Am J Med* 1981;71:815-22.
- Smith A**. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill* 2005;10:E050630 2.
- Société Française d'Hygiène Hospitalière**. Avis sur l'utilisation de l'eau de javel dans les établissements de santé.
- Sougioulitzis S**, Kyne L, Keates S, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent C difficile-associated diarrhea. *Gastroenterology*. 2005;128:764-770.
- Starr JM**, Martin H, McCoubrey J, Gibson G, Poxton IR. Risk factors for *Clostridium difficile* colonisation and toxin production. *Age Ageing* 2003;32:657-60.
- Surawicz CM**, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7.
- Talon D**, Bailly P, Delmee M, et al. Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of an outbreak of *Clostridium difficile* infection among geriatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:987-93.
- Tedesco FJ**, Alpers DH. Editorial: Pseudomembranous colitis. *West J Med.* 1974 Dec;121:499-500
- Teasley DG**, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
- Thibault A**, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:345-8.
- Theilmann NM**, Wilson KM. Antibiotic-associated colitis. *Prin Pract Infect Dis* 2005;1249-63.

Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2003;51:1339-50.

Vasa CV, Glatt AE. Effectiveness and appropriateness of empiric metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Am J Gastroenterol 2003;98:354-8.

Vesta KS, Wells PG, Gentry CA, Stipek WJ. Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. Am J Infect Control 2005;33:469-72.

Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P. Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. J Hosp Infect 2001;49:204-9.

Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. Pharm World Sci 2001;23:116-117.

Warny M, Pepin J, Fang A, *et al.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005;366:1079-84.

Weiss A, Jerome V, Freitag R, Mayer HK. Diversity of the resident microbiota in a thermophilic municipal biogas plant. Appl Microbiol Biotechnol 2008;81:163-73.

Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. J Antimicrob Chemother 2004;53:882-4.

Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I. Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Infect Dis 2003;35:365-7.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Acronymes

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **BMR** : Bactérie Multi-Résistante
- **C3G** : Céphalosporines de troisième génération
- **CCLIN** : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
- **CLIN** : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
- **CNR** : Centre National de Référence
- **CPM** : Colite Pseudo-Membraneuse
- **DASRI**: Déchet d'Activité de Soins à Risque Infectieux
- **DDASS**: Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
- **EOH** : Equipe Opérationnelle d'Hygiène
- **EPP** : Evaluation des pratiques professionnelles
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique
- **ICD** : Infection à *Clostridium difficile*
- **IgG** : Immunoglobuline de type G

Suite ANNEXE 1 : Acronymes

- **IgM** : Immunoglobuline de type M
- **INSPQ** : Institut National de Santé Public du Québec
- **InVS** : Institut national de Veille Sanitaire
- **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- **JP** : Journée-Patient
- **NICE** : National Institute for Health Clinical Excellence
- **NNIS** : National Nosocomial Infection Surveillance
- **MCO** : Médecine –Chirurgie -Obstétrique
- **OR** : Odd ratio
- **RAISIN** : Réseau d’Alerte, d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
- **RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- **RR** : Risque Relatif
- **SFHH** : Société Française d’Hygiène Hospitalière
- **SHA** : Solution Hydro-Alcoolique
- **SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation
- **SLD** : Soins de long-séjour
- **USI** : Unité de Soins Intensifs

ANNEXE 2 : Définitions

- **Cohorting :**

Regroupement géographique de patients dans un secteur particulier afin de limiter la transmission croisée d'un germe hautement transmissible de patients à patients.

- **Diarrhée :**

Une diarrhée se définit par un poids moyen des selles > 300 g / j sous une alimentation de type occidental, pauvre en fibres. S'y associe souvent une augmentation du nombre de selles > 3 / j et une augmentation de leur teneur en eau > 80%.

- **Infection à *Clostridium difficile* (ICD) :**

- présence de diarrhée (au moins 3 selles liquides ou semi-formées par jour) ou de mégacôlon toxique ET confirmation de la présence de toxine de *C. difficile* (A ou B) ou culture de selles positive pour une souche toxigène par le laboratoire,
- diagnostic de pseudomembranes lors d'une sigmoïdoscopie ou d'une coloscopie,
- diagnostic histopathologique de colite à *C. difficile* (avec ou sans diarrhée).

- **Isolement technique :**

Mise à disposition de matériel à usage unique et au moins à patient unique pour les soins d'un patient particulier.

- **Isolement géographique :**

Mise en place d'un patient particulier en chambre à un seul lit.

- **Précautions standard :**

Précautions minimales d'hygiène à observer par tous les soignants pour éviter une transmission croisée de micro-organismes quel que soit le statut infectieux du patient.

- **Précautions complémentaires :**

Précautions d'hygiène à observer par tous les soignants en plus des précautions standard afin d'éviter la transmission croisée de certains micro-organismes (agents responsables de maladies contagieuses ou multi-résistants aux antibiotiques).

- **Probiotiques :**

Agents non pathogènes utilisés pour recoloniser la flore intestinale.

Microorganismes vivants administrés à un animal ou un homme bénéfiques par l'amélioration des propriétés de la flore endogène.

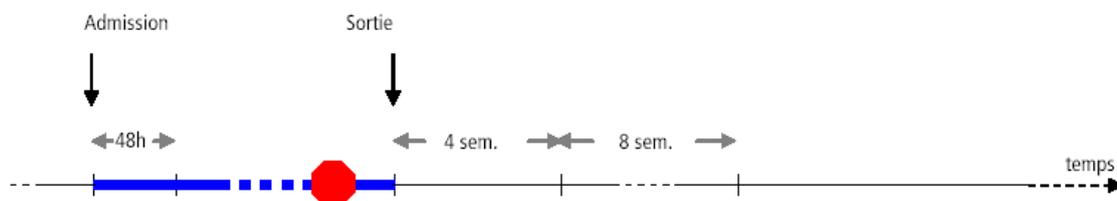
ANNEXE 3 : Détermination de l'origine de l'infection

Légende

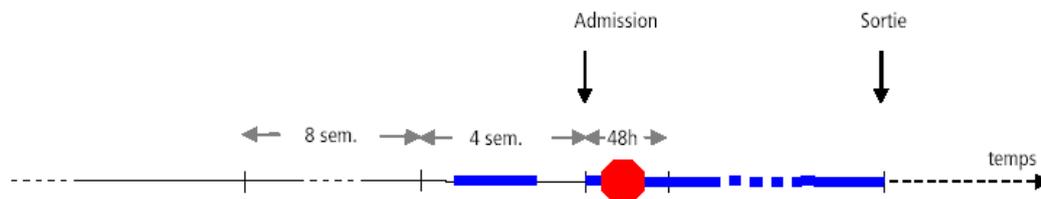
D'après les définitions du protocole de l'InVS-RAISIN, 2008.

-  Séjour à domicile
-  Séjour dans l'établissement déclarant
-  Séjour dans un autre établissement
-  Date de diagnostic du cas

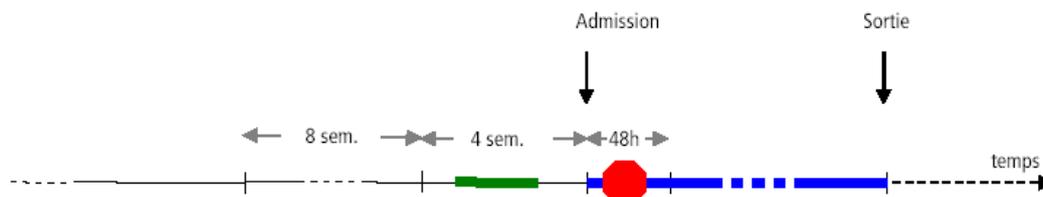
Cas acquis dans l'établissement (établissement de santé ou EHPAD), diagnostiqué lors du séjour



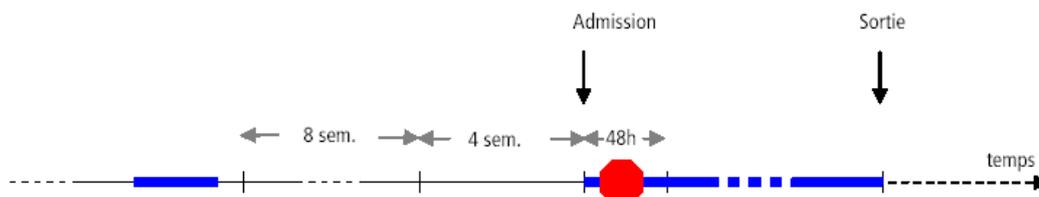
Cas acquis, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



Cas importé d'un autre établissement, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



Cas communautaire, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



ANNEXE 4 : Fiche de recueil des données

RAISIN 2006

Questionnaire descriptif *Clostridium difficile* (v6)

Etablissement :
 Nom :
 Prénom :
 N° cas | | | | | - | | | | |
 ✂ à découper et conserver par l'EOH

Informations patient

N° cas : | | | | | - | | | | | (année + n° séquentiel)
 Age révolu : | | | | | (années) Sexe : | | | (1 = homme, 2 = femme)
 Service lors du diagnostic : | | | | | | | | | |

Informations cliniques

Date de début des signes : | | | | | | | | | | Récidive oui non
 Service lors du début des signes : | | | | | | | | | |

Diarrhée oui non Nb selles / j | | | | | Fièvre (>38°C) oui non
 Douleurs abdominales oui non Iléus oui non Hyperleucocytose >20 000 oui non
 Diagnostic endoscopique de colite pseudomembraneuse oui non
 Diagnostic histopathologie de colite à *C. difficile* oui non

Traitement : Vancomycine oui non voie orale voie parentérale
 Métronidazole oui non voie orale voie parentérale
 Chirurgie (colectomie par ex) oui non

Evolution : Favorable
 Transfert en réanimation pour ICD
 Décès lié dans les 30 jours
 Inconnue

Classification: cas simple cas sévère

Informations microbiologiques

Recherche toxine A/B (test EIA) (+) (-) non effectuée Date : | | | | | | | | | |
 Recherche toxine B (test de cytotoxicité) (+) (-) non effectuée Date : | | | | | | | | | |
 Culture de selles (+) (-) non effectuée Date : | | | | | | | | | |

Si souche isolée
 Référence : _____ Antibiogramme joint oui non
 Envoi laboratoire expert : oui, date : | | | | | | | | | | non
 Résistance (si connue) : Levo/Moxifo/Gatifloxacin Erythromycine
 Toxinotype (si connu) : _____ PCR ribotypage (si connu) : _____

Informations séjour

Date d'admission : | | | | | | | | | | Service d'admission | | | | | | | | | |
 Mode : Domicile Transfert, préciser d'où | | | | | | | | | |
 Date de sortie : | | | | | | | | | |
 Mode : Domicile Transfert, préciser vers | | | | | | | | | | Décès
 Origine infection : Nosocomiale acquise Nosocomiale importée Communautaire Inconnue

Antécédents et facteurs de risque, dans les 30 jours précédant la date de début des signes

Antibiothérapie Oui Non
 Si oui : C2G, C3G, Amoxicilline-acide clavulanique, Clindamycine Fluoroquinolone
 Autre(s), préciser | | | | | | | | | |
 | | | | | | | | | |

Laxatifs, anti-diarrhéiques, lavements oui non Chirurgie gastro-intestinale oui non
 Préparation colique oui non Chimiothérapie anti-cancéreuse oui non
 Proximité avec patient porteur *C. difficile* : non oui, même service oui, même chambre

Commentaires

Signalement externe : oui non Si oui : date du signalement : | | | | | | | | | |

InVS/Raisin 22/05/2006 qes_c_difficile_v6.doc

Nom –Prénoms : LEPRINCE Céline, Isabelle, Claudine

Titre du mémoire-thèse : Etude de l'incidence et des facteurs de risques des infections à *Clostridium difficile* dans un Centre Hospitalier Universitaire

Résumé du mémoire-thèse :

Les infections à *C. difficile* (ICD) sont décrites dans la littérature depuis plus de 40 ans avec des formes cliniques plus ou moins sévères, de la simple diarrhée au mégacôlon toxique pouvant entraîner le décès du patient. *C. difficile* a été impliqué dans des épidémies hospitalières grâce à son pouvoir de diffusion et à la grande résistance dans l'environnement des formes sporulées. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de souches plus virulentes, notamment la souche 027, avec une résistance accrue aux antibiotiques. De nombreuses épidémies touchant préférentiellement les patients de plus de 65 ans ont ainsi été décrites en Amérique du Nord et en Europe. Depuis, il est nécessaire de réaliser une surveillance des ICD dans les hôpitaux afin de prévenir les cas groupés et de détecter les souches émergentes. D'autre part, l'origine de ces infections est multifactorielle et l'étude des facteurs de risque reste difficile. Les antibiotiques représentent un facteur de risque majeur d'ICD, mais d'autres facteurs tels que l'âge, les séjours hospitaliers et l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons pourraient favoriser la survenue de ces infections. L'étude cas-témoins réalisée dans notre établissement avec des témoins diarrhéiques sans ICD a mis en évidence le rôle des céphalosporines de troisième génération dans la survenue des ICD. La prévention primaire de ces infections repose donc avant tout sur une politique de prescription raisonnée et un suivi des antibiotiques, notamment à large spectre.

MOTS CLES :

CLOSTRIDIUM DIFFICILE – SURVEILLANCE – INCIDENCE – FACTEURS DE RISQUES – PREVENTION

JURY

PRESIDENT :

M. Alain REYNAUD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Nantes

MEMBRES DU JURY :

M. Didier LEPELLETIER, Praticien Hospitalier – Nantes

M. Gilles POTEL, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Nantes

Mme Dominique NAVAS, Praticien Hospitalier – Nantes

Mme ML JOLY-GUILLOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Angers

M. Benoist LEJEUNE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – Brest

Adresse : Service d'Hygiène Bâtiment le Tourville 5, rue du Pr Y. Boquien 44093 Nantes Cedex.