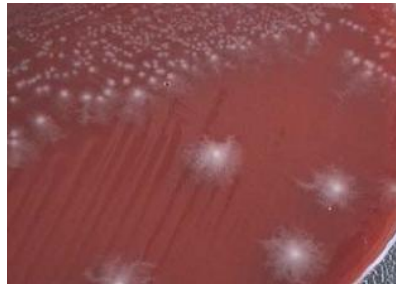


# Clostridium difficile

Écologie, épidémiologie, rôle en pathologie humaine et conduite à tenir en cas de diarrhée



# Introduction

Clostridium difficile est

Un bacille gram positif anaérobie strict sporulé  
Majoritairement impliqué dans les diarrhées  
nosocomiales de l'adulte

Reconnu comme un entéropathogène majeur,  
à l'origine de diarrhées post-antibiotiques  
ou de colites pseudo-membraneuses



# Historique

La première description de colite pseudo-membraneuse (CPM) date de 1893 (Finney) chez une jeune femme au décours d'une chirurgie digestive

Trente ans plus tard, Hall et O'Toole décrivent la bactérie présente dans les selles de nouveau-nés asymptomatiques sous le nom de *Bacillus difficilis* en raison des difficultés rencontrées pour sa culture

Ce n'est que dans les années 1970 que le rôle de *C. difficile* dans les CMP et diarrhées est reconnu

## Historique (2)

En effet, l'introduction de la clindamycine (famille des lincosamides) en thérapeutique entraîne une flambée d'observations de CPM

Puis Larson (Angleterre) et Bartlett (USA) démontrent l'existence d'une activité cytotoxique dans les selles de patients atteints de CPM post-antibiotiques

Enfin en 1984 sont caractérisées les toxines A (entérotoxine) et B (cytotoxine)

# Évolution récente des infections à C. difficile

## En Amérique du nord

### Augmentation de l'incidence des ICD

X 8 au Québec en 10 ans (1994-2004) [Gilca INSPQ 2005](#)

X 3 aux USA depuis 1996 [Mc Donald Emerg Infec Dis 2006](#)

### Augmentation de la sévérité des ICD

[Pépin CMAJ 2005](#)

Mortalité à J 30 : 5% (1994) versus 13% (2003)

Complications : 6% (1993) versus 18,2% (2003)

### Moins bonne réponse au métronidazole

[Musher CID 2005](#)

Plus d'échecs thérapeutiques (9,6% en 2002 vs 25,7% en 2004)

Plus de rechutes

[Loo NEJM 2005](#)

### Les Fluoroquinolones apparaissent comme un important FR d'infections

# Évolution récente des infections à C. difficile

## En Amérique du nord (2)

Émergence et dissémination rapide d'un clone hypervirulent aux USA et Canada

Souche O27 (profil en PCR-ribotypage) = NAP1 (ECP)

Résistant aux FQ et à l'ERY

Hyperproducteur de toxines A et B

Toxine binaire +

Prédominant aux USA (50%) et Québec (80%)

Rare (< 0,3%) avant 1990

Mc Donald Emerg Infec Dis 2006

Warny Lancet 2006

# Évolution récente des infections à C. difficile En Europe

## Grande Bretagne (Smith Eurosurv 2005 (10))

↑ du nb de notifications entre 1990 (1000) et 2005 (51690)

↑ certificats de DC mentionnant C. difficile entre 1999 (975) et 2004 (2247)

1<sup>ère</sup> épidémie 2004 : Stocke Mandeville hospital : 334 cas (36 DC)

## Pays Bas (Van Steenberg J Eurosurv 2005 10 (7))

1<sup>ère</sup> épidémie : juillet 2005 (Hardewijk)

## Belgique (Joseph Eurosurv 10 (10))

1<sup>ère</sup> épidémie : octobre 2005 (Ypres, Sud-Ouest)

# C. Difficile O27 En France

## Phase de veille

### Réunion InVS-Experts (Août 2005)

#### Augmentation de l'incidence ? (Barbut CMI 2003)

- Abs de données nationales de surveillance
- Incidences locales faibles

#### Présence du clone O27 ? (Barbut ICHE 2007)

- Abs de typage systématique des souches
- Données locales : étude européenne (3 hôpitaux français) : aucun O27

#### Augmentation de sévérité ? Épidémies ?

- Données du signalement externe 2001-2005
  - n=33, 16 départements
  - Aucune tendance temporelle ou spatiale
  - 18 cas sporadiques, 15 cas groupés
  - Épisodes contrôlés
  - Pas d'expertise de souches

# C. Difficile O27 En France

## Phase de veille

### Signalement InVS mars 2006

1<sup>er</sup> épisode de cas groupés d'infections à C. difficile O27 (janvier à mai 2006)

41 cas -16 gériatrie\_

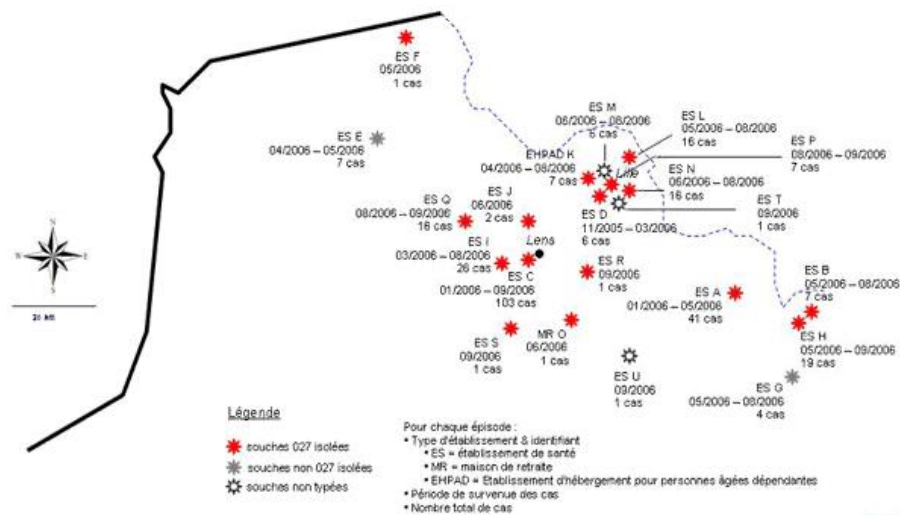
14 DC non imputables à C. difficile

22 souches typées : 16 de type O27

Au 1<sup>er</sup> sept 2006

Concerne 16 EDS du Nord-Pas de Calais

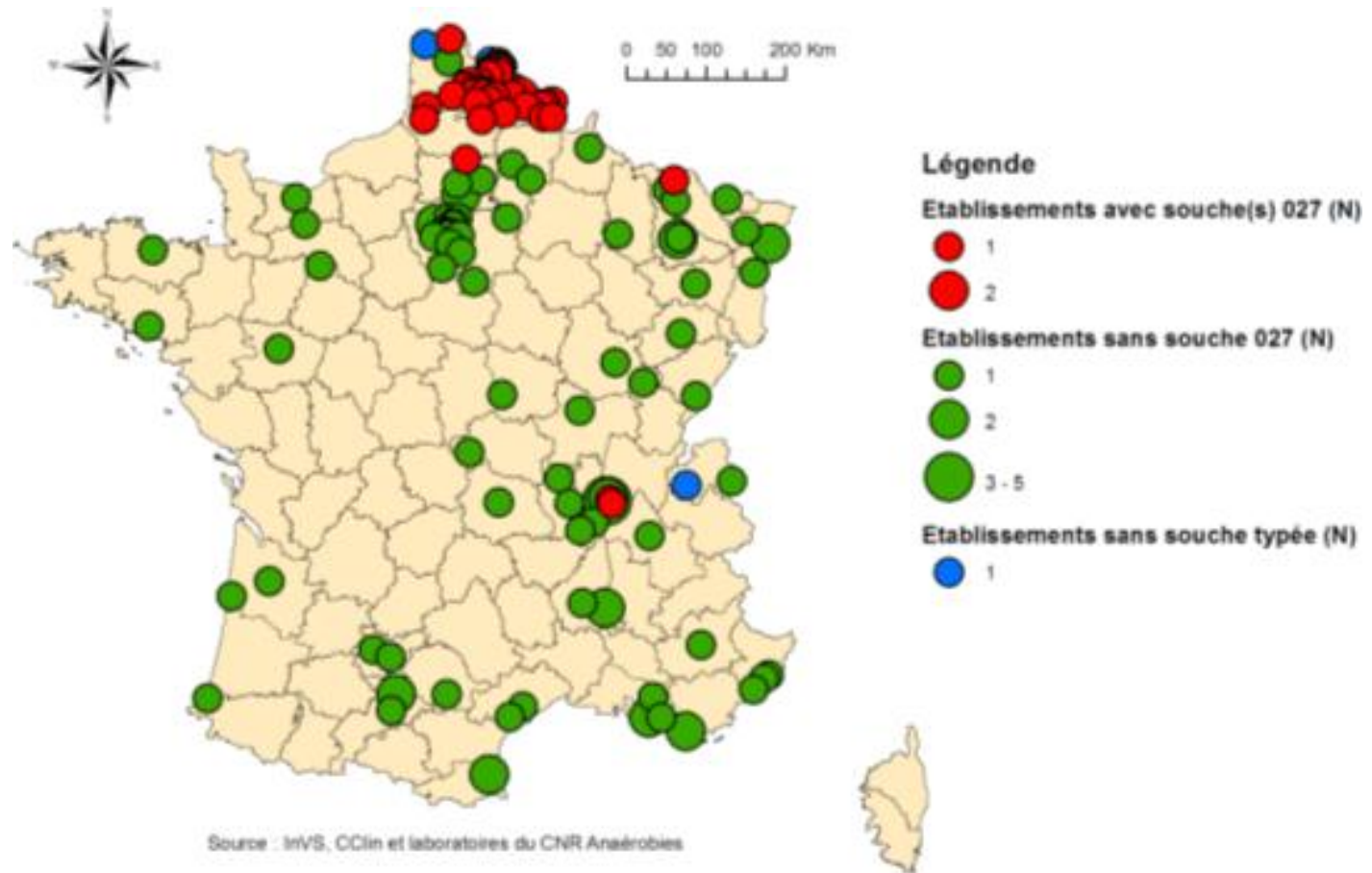
Hors NPC 11 signalements 06, pas de O27, un Paris, pas O27 ?



Données InVS / CClin Nord / Hôpital Saint-Antoine / CNR Anaérobies (19/09/2006)



# Épisodes d'infection à C. difficile, par type de souche, France, janvier 2006 à mars 2007 (n=147)



# Épidémiologie

C. difficile est responsable de

Diarrhées nosocomiales de l'adulte (1<sup>er</sup> agent responsable)

15-25% des DPA (1<sup>er</sup> agent responsable)

95% des CPM

Létalité de 0,6 à 1,5%, jusqu'à 35 à 50% en cas de complications de CPM

Incidence en France

1 à 10 pour 1000 admissions

Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans plus de 70% des cas, survenant volontiers sous forme d'épidémie dans les services à risque

Réanimation, maladies infectieuses, hématologie, gériatrie

Transmission

Voie oro-fécale

Mains du personnel

Environnement ++ : persistance des spores

Porteurs sains = réservoir

# Facteurs de risque

## Facilité d'acquisition en milieu hospitalier

Très forte dissémination des souches dans l'environnement des patients atteints d'ICD

Résistance ↑ et persistance prolongée des spores dans l'environnement, d'où réservoir très important

Pression de sélection AB

Fréquence des soins

Retard à mise en place des mesures de prévention de dissémination aggravé par promiscuité des patients

## Facteurs individuels

Âge > 65 ans

Prescription AB (durée + + +)

Hospitalisations, modificateurs de l'écosystème digestif

# Antibiotiques et infections à CD

Tous les AB ont été incriminés

- Large spectre

- Actifs sur la flore anaérobie dominante

- Associations plus à risque

- Une seule dose est suffisante

Fréquents

- Céphalosporines, amox + ac. clav., clindamycine,  
fluoroquinolones

Peu fréquents

- Macrolides, autres pénicillines, cyclines, cotrimoxazole

Rarement

- Métronidazole, vancomycine

## Prévalence de C. difficile et de ses toxines dans les selles de différentes populations

| Population étudiée               | Taux d'isolement de C. difficile (%) | Présence de toxines (%) |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Patients atteints de CPM post-AB | 95-100                               | 95-100                  |
| Patients atteints de DPA         | 15-25                                | 10-25                   |
| Patients asymptomatiques sous AB | 10-25                                | 5-10                    |
| Patients hospitalisés            | 10-25                                | 2-8                     |
| Adultes sains                    | < 3                                  | < 1                     |
| NN sains                         | 5-70                                 | 5-63                    |

Cette bactérie est aussi commensale chez l'animal comme le porc

# Pathogénicité : Toxines

Plusieurs toxines à 5 connues

Toxine A à entérotoxine

Toxine B à cytotoxine, 100 à 1000 fois + toxique que la toxine A

Toxine binaire

Pathogénicité = Toxines A et B

Action inflammatoire : recrutement des PN, ↑ de la perméabilité capillaire, provoquent des micro-hémorragies

Actions cytotoxiques

Agissent en synergie en détruisant les jonctions serrées des entérocytes

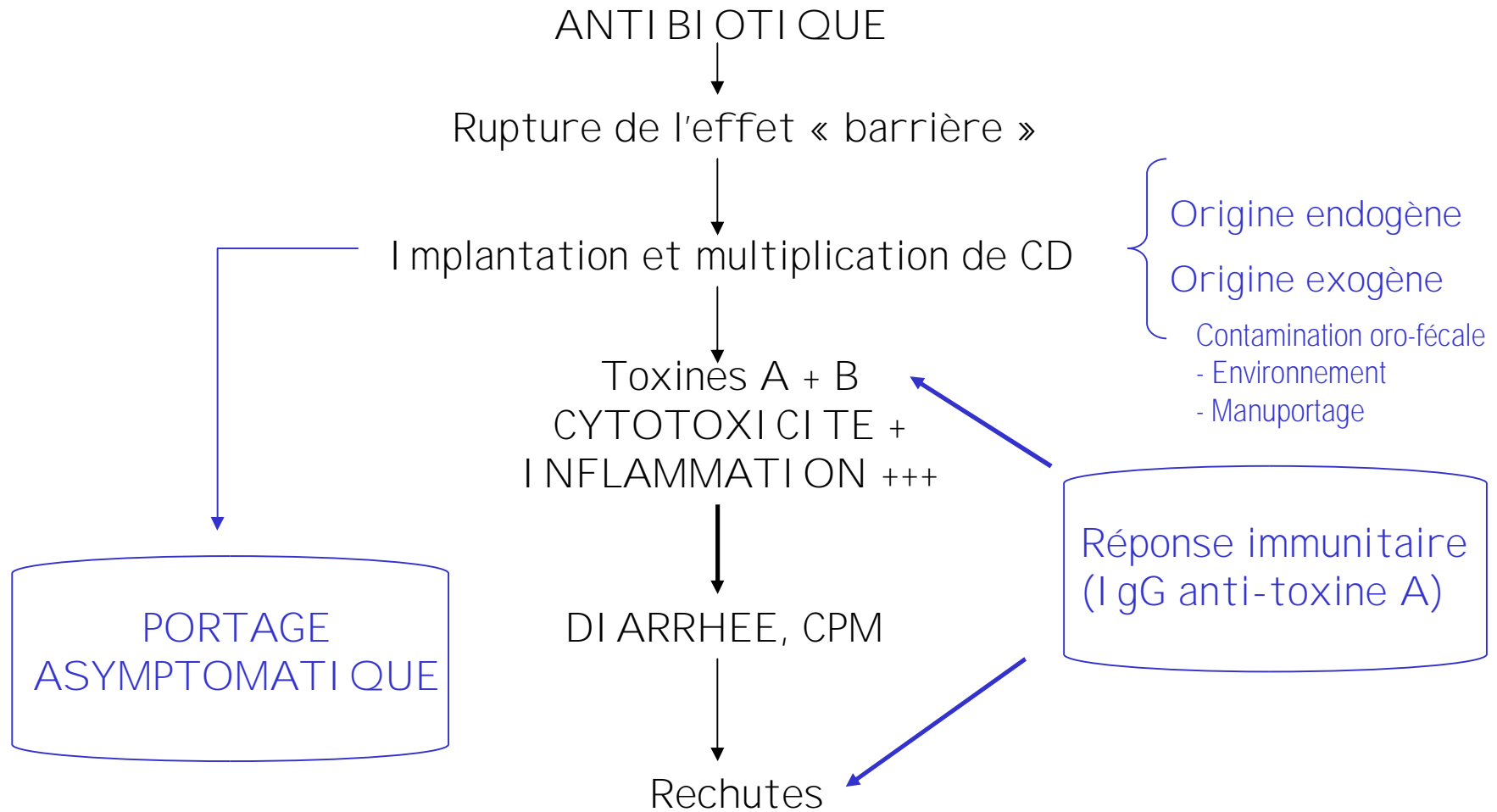
3 types de souches

A+ / B+

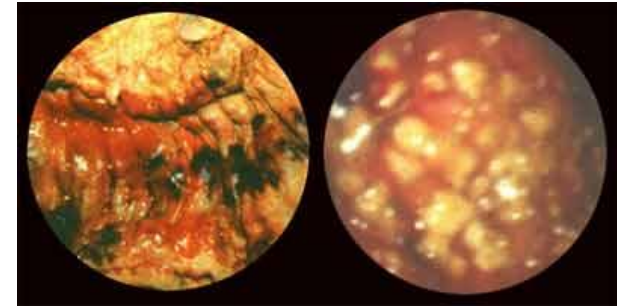
A- / B+ très rares en France (1,5 à 3%), plus fréquentes en GB

A- / B- non pathogènes

# Physiopathologie



# Pouvoir pathogène



## Troubles digestifs

Apparaissent en moyenne moins d'une semaine après début du traitement

Voire 4 à 6 semaines après son arrêt

## Diarrhée

Banales ou sévères, associées ou non à une colite

## CPM évoquée devant

Selles liquides, muqueuses, abondantes, coliques abdominales, fièvre, hyperleucocytose, hypocholestérolémie

Dg à évoquer à l'endoscopie

## Complications rares mais graves

Mégacôlon toxique, perforation, péritonite,

Après traitement, rechutes fréquentes (20%), survenant dans les 2 mois suivant l'épisode

# Diagnostic biologique

## Prélèvement



c. difficile est recherché à partir de selles liquides, en évitant l'écouvillonnage rectal

La recherche de toxines doit être effectuée à partir de selles ou de liquides intestinaux (endoscopie)

Si examen différé, conserver les échantillons à +4°C, sinon ↓ activité des cytotoxines

## Diagnostic biologique (2)

### Mise en évidence des toxines



Méthode de référence : recherche d'un ECP de la toxine B sur culture cellulaire



Excellente sensibilité mais absence de standardisation

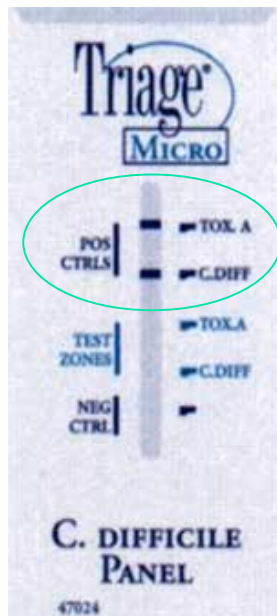
Nécessite une infrastructure lourde

Délai de réponse à plusieurs jours

# Diagnostic biologique (3)

## Mise en évidence des toxines

Tests rapides : ELISA ou tests unitaires immuno-enzymatiques ou immuno-chromatographiques



Détecent toxine A seule ou  
Toxines A et B

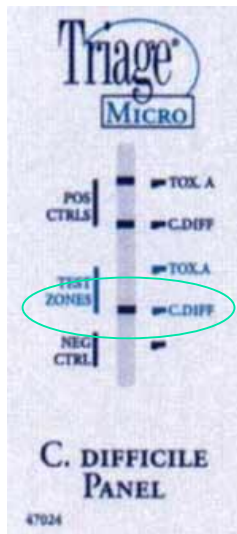
Tests unitaires rapides : résultats < 30 mn

Bonne spécificité de la méthode ELISA (> 95%)

Sensibilité variable selon les études : 60-90%

# Diagnostic biologique (4)

## Dg rapide par recherche d'Ag dans les selles



La glutamate déshydrogénase peut être mise en évidence par agglutination (test latex) ou par méthode immuno-enzymatique

Bonne spécificité

Uniquement méthode de dépistage car ne préjuge pas du caractère toxigène de la souche

### Technique de biologie moléculaire

La PCR pour détecter les toxines A et/ou B est encore d'application limitée

Nécessite une extraction des selles

Éventuelle présence d'inhibiteurs de la Taq polymérase

Développement de techniques optimisées en cours

# Diagnostic biologique (5)

## Isolement par culture



L'enrichissement nécessite des milieux spécifiques et des conditions d'anaérobiose stricte (milieu TCCA)

Subculture sur milieux adaptés et dans des conditions d'anaérobiose stricte

Identification par utilisation de galeries biochimiques

Typage des souches par méthodes phénotypique ou génotypiques



# Traitement

Arrêt de l'antibiothérapie si possible (+ dans 25% des cas)

Diarrhée simple ou colite modérée

Métronidazole (Flagyl®) 250 mg X 4/j ou 500 mg X 3/j po pdt 10 jours et si intolérance ou rechute

Vancomycine (Vancocin®) 125 mg X 4/j po pdt 10 j

CPM peu sévère

Vancomycine (Vancocin®) 125 mg X 4/j po pdt 10 j

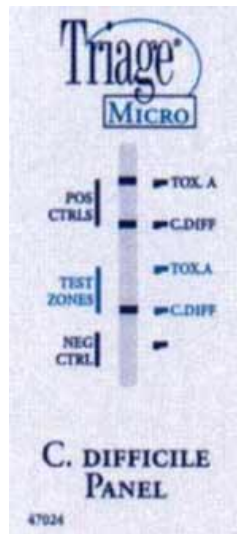
Si CPM sévère (retentissement général ou terrain fragile) ou complication (perforation colique, dilatation colique aiguë)

Vancomycine (Vancocin®) 500 mg X 4/j pdt 10-14 j

Certaines études ont montré que l'association d'agents probiotiques (S. boulardii ou Lactobacillus GG) aux AB usuels diminuerait le taux de récurrence

Pas de traitement des porteurs sains

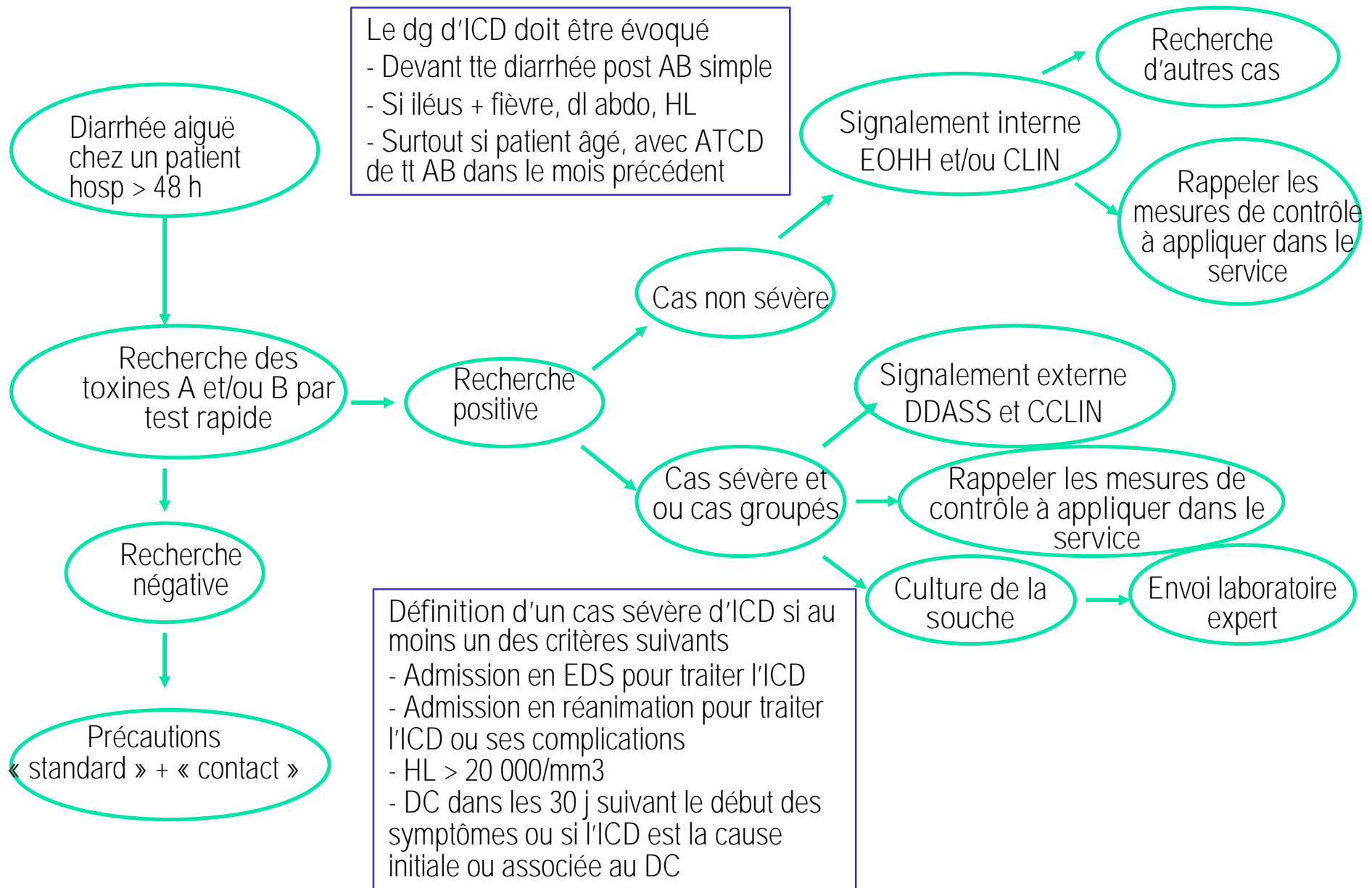
# Prise en charge des patients recommandations du CSHPF Avis du CTINILS de décembre 2006



§ Mettre en place une surveillance active et prospective des diarrhées nosocomiales

§ Avec recherche systématique de toxines de *C. difficile* dans les selles de tout adulte présentant une diarrhée débutant au moins 48 h après son admission

§ En utilisant les tests de dg rapide qui détectent les 2 toxines A et B simultanément



## Mesures à prendre en cas de diarrhées aiguës CCLIN sud-est

# Précautions complémentaires

Seulement si patient atteint de diarrhée ou incontinent ou porteur d'une stomie

Lors de tout contact avec le patient, ses excréta ou son environnement

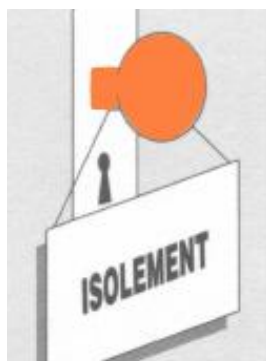
A mettre en œuvre dès l'entrée dans la chambre et retirer seulement à la sortie de la chambre

Porter une surblouse à manches longues

Compléter par un tablier plastique imperméable en cas de soins « mouillants »

Port de gants à UU adaptés au type de soin à réaliser

Respecter les opportunités d'hygiène des mains



# Précautions complémentaires (2)

## Hygiène des mains

Maintenir la sensibilisation des soignants à l'usage des PHA et porter des gants

Dès l'entrée dans la chambre désinfecter ses mains avec un PHA puis enfiler des gants à UU adaptés au type de soin à réaliser

Jeter les gants avant de sortir de la chambre et réaliser un lavage des mains au savon doux pour éliminer les spores puis, après séchage des mains, se désinfecter les mains avec un PHA (formes végétatives de CD et autres MO)

## Petit matériel de soin

Utiliser préférence de l' UU à éliminer dans la filière DASRI

Sinon réserver le petit matériel en contact direct ré-utilisable à un seul patient (stétho, brassard à TA, thermomètre, ATS ...) jusqu'à la levée des mesures complémentaires

À N/D au moins 1 fois par jour selon protocoles habituels

## Précautions complémentaires (3)

Procéder rapidement à l'évacuation des selles

Si patients incontinents, éliminer les protections dans la filière DASRI

Si patients continents, utiliser un lave-bassin, ou à défaut le réseau d'assainissement + désinfection immédiate du bassin avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0.5% de chlore actif

Réduire rapidement le réservoir de spores dans l'environnement par la réalisation d'un bionettoyage au moins quotidien des sols et surfaces comportant

DéterSION et rinçage avec du matériel à UU + séchage passif

Désinfection avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore actif avec un temps de contact de 10 mn minimum

# Mesures générales

Information du personnel médical et paramédical, des patients et visiteurs sur le risque de transmission manuportée et les précautions complémentaires à mettre en œuvre

Apposer sur la porte de la chambre une signalisation claire, mentionnant les précautions à observer

Isolement géographique du (des) patients

Limiter les déplacements et transferts de patients symptomatiques

Informers les patients sortants pour les sensibiliser aux SC compatibles avec une ICD nécessitant de consulter

L'EOHH doit être informée par le laboratoire de bactériologie de toute augmentation jugée anormale du nombre de diarrhées nosocomiales et de chaque cas de recherche de toxine A/B positive ou d'isolement de la souche

Revoir la politique de bon usage des antibiotiques

# En situation épidémique

Ne pas dépister les patients asymptomatiques

Ne pas traiter les porteurs sains

Si transfert, ne pas dépister les patients asymptomatiques en provenance d'un service touché, mais surveiller l'état clinique de ce patient et dépister si apparition de SC

En cas de situation non maîtrisée, faire appel à une expertise extérieure

# Désinfection des endoscopes vis-à-vis de *Clostridium difficile*

Avis du CTINILS du 4 décembre 2006

- Ne pas modifier le niveau de désinfection intermédiaire requis pour les endoscopes souples thermosensibles (à l'exclusion des endoscopes pénétrant dans les cavités stériles)
- Rappeler l'importance du double nettoyage lors des procédures de traitement des endoscopes
- S'assurer de l'application de la réglementation et des recommandations concernant l'entretien des endoscopes



# Conclusion

*Clostridium difficile* = un entéropathogène ré-émergent

Nouveau visage des ICD avec l'apparition d'une souche hypervirulente et épidémique

Importance de la surveillance et du signalement des cas graves et des cas groupés et de la mise en place des mesures préventives de la transmission croisée

Pourquoi une telle évolution ?

- Vieillesse de la population

- Changement des pratiques d'hygiène (PHA) ?

- ↑ de la pression de sélection (FQ)

- Plus grande R des spores ? Meilleure adaptation à l'environnement?