

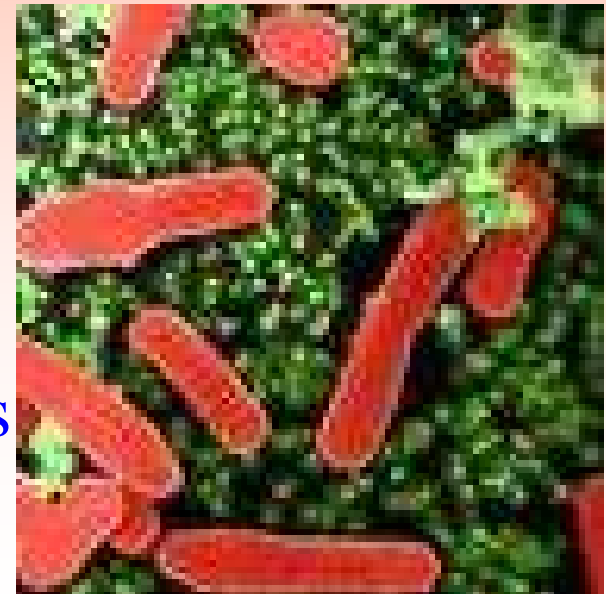
**Clostridium difficile:
épidémiologie, diagnostic et
prévention**

Dr. S. Malavaud

EOHH Toulouse Rangueil

Bactériologie

- Bacille à G (+) anaérobie sporulé
 - 1^{ère} description 1935
 - Rôle pathogène dans CPM décrit en 1978
 - Souches virulentes=toxinogènes
- Réservoir
 - Sol (20%)
 - Eau (50-80%)
 - Intestin nombreux mammifères



Pathogénicité

- 5 toxines connues, dont
 - Toxine A: entérotoxine
 - Active macrophages et mastocytes
 - Toxine B: cytotoxine
 - 100 à 1000 fois + toxique
 - Toxine binaire
- Toxine A et B
 - Action inflammatoire: recrutement PN, ↗ perméabilité capillaire, micro-hémorragies
 - Cytotoxiques ⇔ apoptose
 - Destruction des jonctions entre entérocytes

- Le clone O27
 - Entre 1984 et 1993: 14 souches isolées aux USA
 - Entre 2000-2003: prévalence du clone O27: 51% dans les épidémies hospitalières US
 - Fin 2003: 82% des souches isolées au Québec
 - En France, fin 2006: 71% des souches expertisées dans l'épidémie Nord Pas-de-Calais
 - Pour l'instant ailleurs en France: rares cas (4/89)

Hypervirulent, par production accrue de toxines
A et B

Ingestion spores + f
végétatives

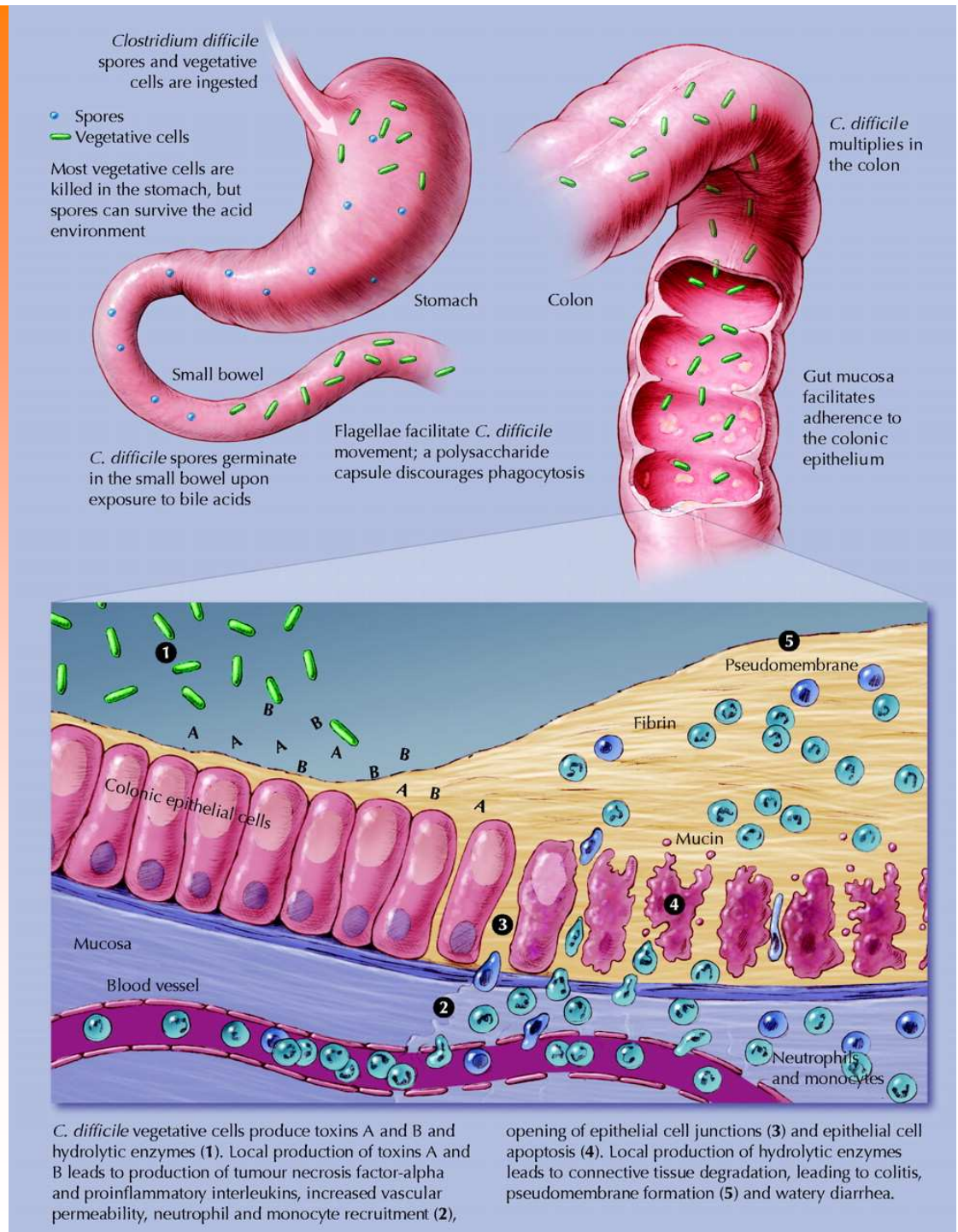
Spores résistent acidité
gastrique, germent dans le
grêle, se multiplient dans le
colon → f. végétatives
produisent toxines+enzymes

production locale de TNF α
+IL

→ ↗ perméabilité vasculaire

+ afflux de polynucléaires

+ ouverture des jonctions
épithéliales + apoptose



- Les défenses

- Immunité à médiation humorale, générale et locale (IgA sécrétoires)
- ↗ tx d'Ac après une infection aigüe
- Ac restent bas dans les récurrences
- ↗ tx d'IgG anti toxine A et portage asymptomatique
- Détection d'Ac sériques associée à un risque moindre de récurrences

Epidémiologie

C difficile est responsable

- De 15 à 25% des DAA

L'arrêt des AB s'accompagne d'une amélioration clinique dans 25% cas, en 2-3 jours

- De plus de 95% des CPM
- 1ère cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte
- Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans plus de 70% des cas, volontiers sous forme épidémique dans des services à risque (réa, maladies infectieuses, néphro, hémato, gériatrie)

- Incidence ICD à l'hôpital: 1 à 10/1000 admissions
- En France: estimations 6900 à 41000 cas annuels d'ICD dans les ETS
- ↗ sévérité des formes cliniques (10-20% cas)
- Létalité x3 (jusqu'à 14%)
- Moins bonne réponse au métronidazole
- Mortalité imputable à ICD: 0.6-1.5%, jusqu'à 25% en cas de CPM
- 20% de récurrences dans les 2 mois suivant l'épisode initial
 - 1/2 due à une rechute (persistance de la souche initiale sous forme sporulée dans l'intestin, malgré Tt efficace)
 - Réinfection (acquisition d'une nouvelle souche)

Portage

- **Adulte : 1 à 3% porteurs sains; 10-20% à l'hôpital, jusqu'à 45% avec AB**
- **Enfant : < 2ans jusqu'à 70%, > 2ans ↘ progressive**

	Isolement de Cd %	Toxine (+) %
Patients avec CPM	95-100	95-100
Patients avec diarrhée	15-25	10-25
Patients hospitalisés	10-25	2-8
Adultes sains	0-3	0
Nv-nés sains	5-70	5-63

- Contamination

- Endogène

- Exogène, par voie oro-fécale, ingestion de spores

- En collectivité de patients, transmission croisée :

- **Manuportage personnel, visiteurs**

- **Matériel médical**

- **Environnement: sol, mobilier, toilettes, salle de bains. Spores très résistantes, persistance pendant plusieurs mois: 50% des prélèvements d'environnement d'un patient ayant une ICD sont positifs**

- Facilité d'acquisition en ETS liée à:
 - Très forte dissémination des souches dans l'environnement des patients ayant une ICD
 - Résistance élevée aux désinfectants habituels et persistance prolongée sur les supports inertes
 - Promiscuité des patients
 - Pression de sélection AB
 - Retard à l'alerte et à la mise en place des mesures de prévention de la dissémination

Facteurs de risque de diarrhée associée aux AB

Liés à l'ABthérapie

- **AB large spectre**
 - Amox, amox-clavulanate
 - Céphalo 2è 3è génération
 - Clinda
 - macrolides
 - FQ

En fait tous les AB

- **Durée: TT longs et répétés**
Mais une seule dose suffit!
- **Utilisation de plusieurs AB**
- **AB à excrétion biliaire**

Liés à l'hôte

- **Âges extrêmes**
 - < 6 ans (< 2ans : immaturité récepteurs, pas de pathologie)s
 - > 65 ans
- **Terrain**
 - ATCD de DAA
 - Maladie sous-jacente sévère
 - Affection digestive chronique
 - Co-morbidité
 - Immunodépression
- **Hospitalisation**
 - Longs séjours
 - Chirurgie
 - Interventions GI
 - Alimentation entérale

C. difficile : contexte international

- 2003 : Apparition d'un clone hypervirulent (027)
 - en Amérique du Nord : Etats-Unis, Canada (2003 –)
 - en Europe : Grande-Bretagne, Pays-Bas, Belgique (2004 –)

- Augmentation de l'incidence

- Québec : x5 en 10 ans
- Etats-Unis : x2 entre 1996 et 2003

Gica R et al, WSPQ 2005

McDonald, Emerg Infect Dis 2005

- Augmentation de la mortalité

- Etats-Unis : x2,7 entre 1999 et 2002
- Grande-Bretagne : x2,2 entre 1999 et 2004

Wysowski, Public Health R 2005

ONS, Health Statistics Q 2005

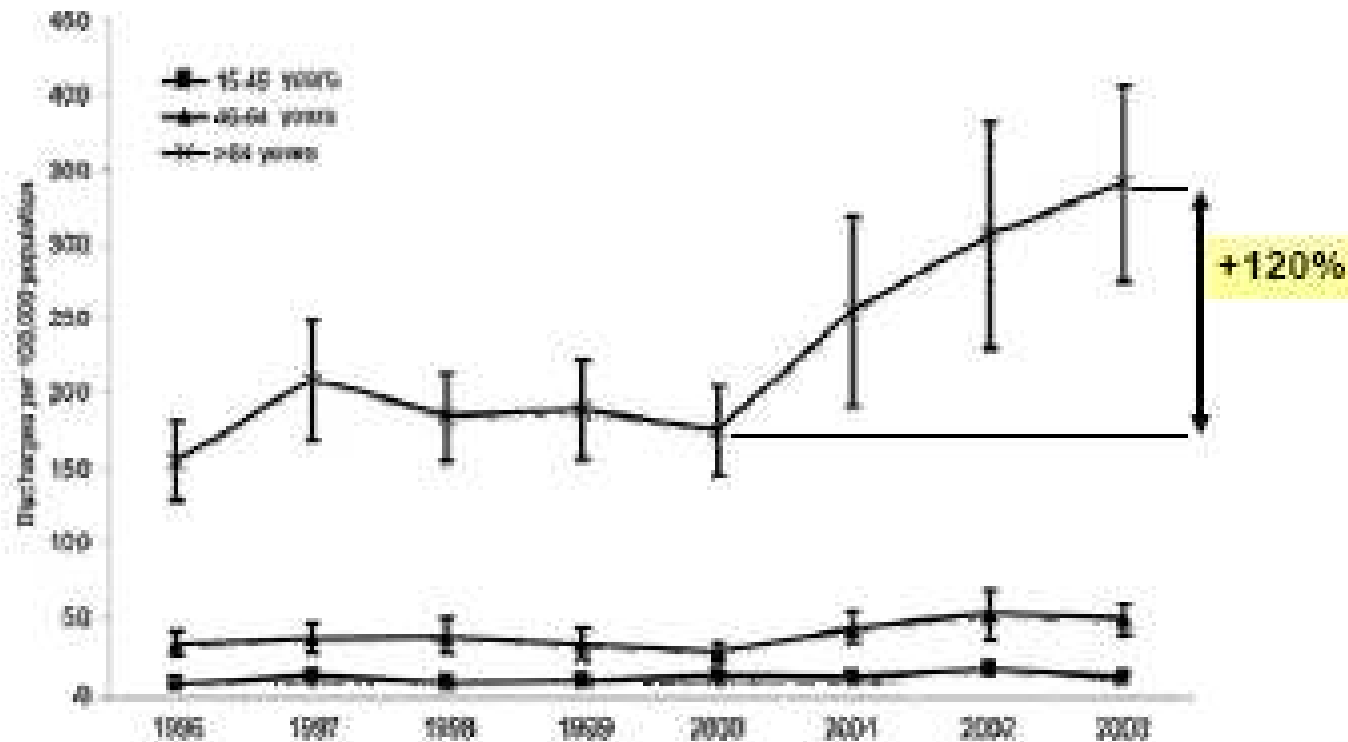
- Échecs au métronidazole: x 2.5 en 3 ans (Canada)



- Tx de rechute à 2 mois x 2 chez >65 ans

B. Coignard, SFHH, 200713

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

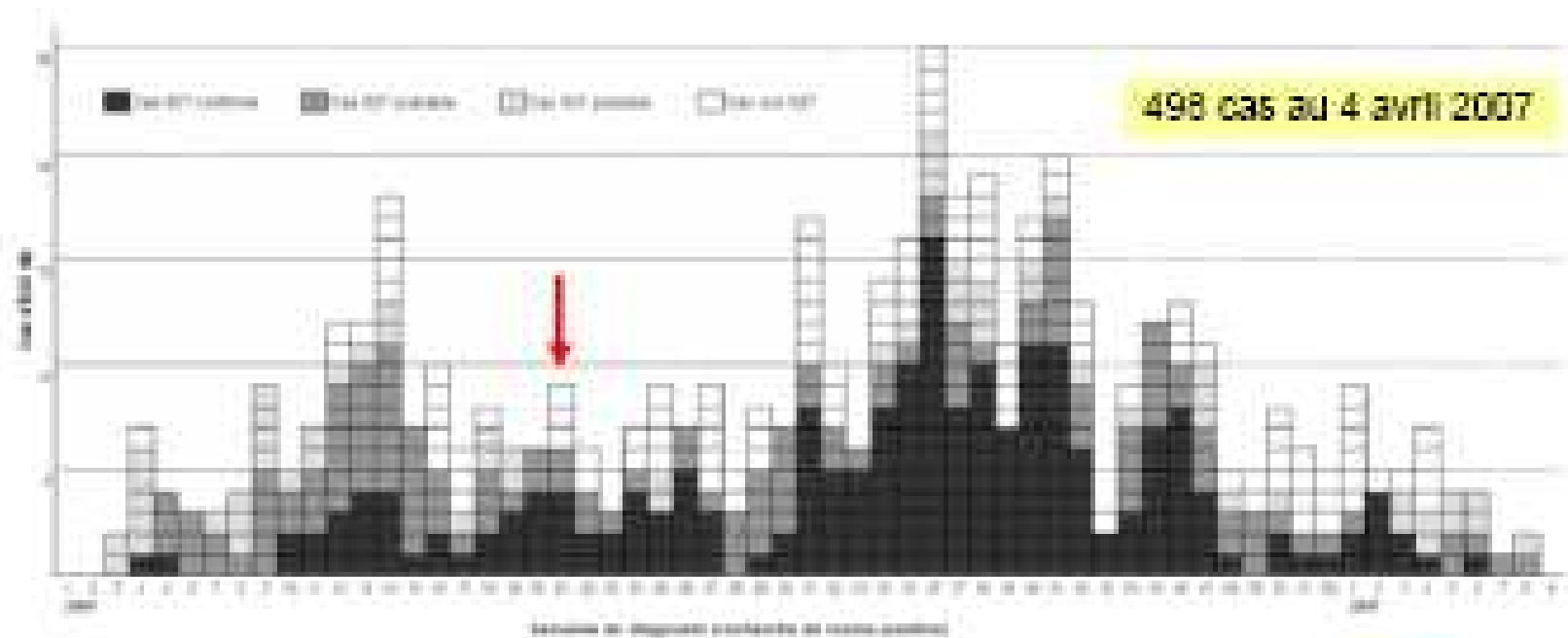


McDonald, Emerg Infect Dis 2006



Contexte français, 2006

- Premières épidémies ICD 027 dans le Nord



Epidémie d'ICD

- 2 cas reliés ou plus
- Augmentation significative de l'incidence

- Origine

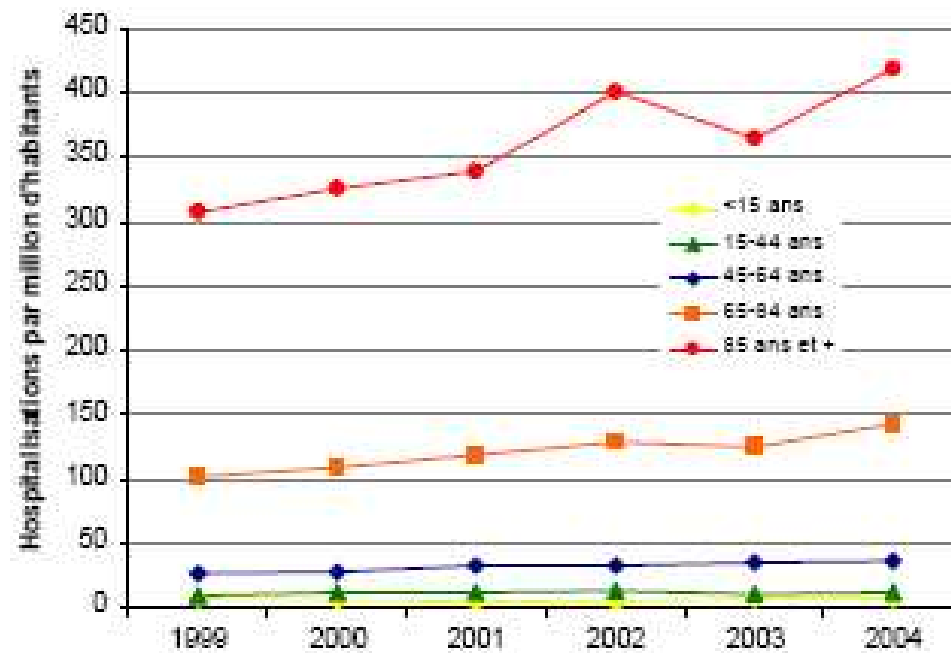
- Nosocomiale: début des signes > 48 h après l'admission, non réhospitalisé dans les 4 semaines qui suivent sa sortie
- Communautaire: début des signes en l'absence de sortie d'un ETS dans les 12 semaines précédentes
- Inconnue: ex début des signes entre 4 et 12 s après une sortie d'un ETS

Contexte français, 2006

- Première épidémies ICD 027 dans le Nord



Taux d'hospitalisation avec ICD par classe d'âge et année, France, 1999-2004



Diagnostic

ICD: 1 ou plusieurs critères

1. Diagnostic histo-pathologique de colite à C : difficile (avec ou sans diarrhée) sur un prélèvement obtenu lors d'une endoscopie, colectomie ou d'une autopsie
2. Association du diagnostic clinique et biologique :
Diarrhée ou mégacolon toxique et test positif: présence de toxine dans les selles ou culture de selles (+) pour une souche toxigène
3. CPM lors d'une endoscopie digestive basse

ICD sévère :

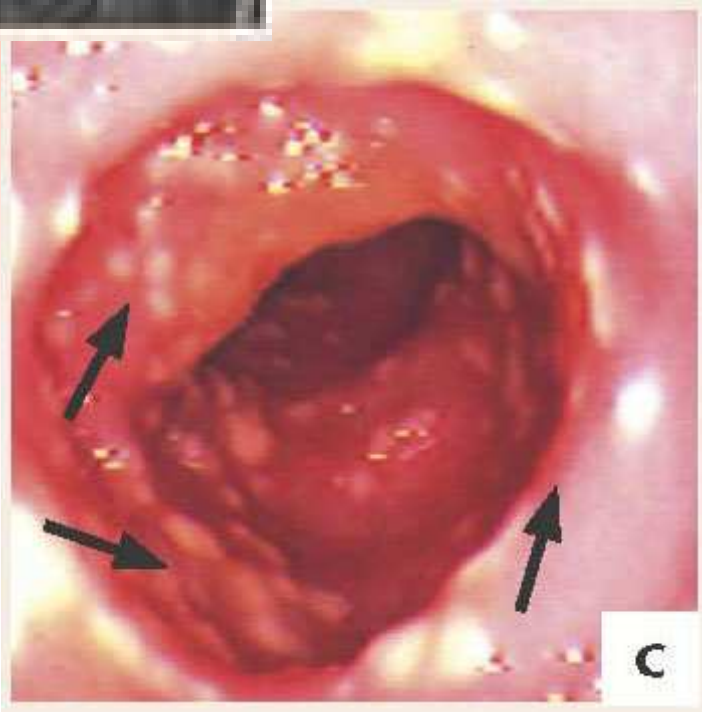
au moins un des critères suivants

- Si d'origine communautaire, admission dans un ETS pour traitement de l'ICD
- Admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'ICD ou de ses complications
- Hyperleucocytose $>20000/\text{mm}^3$
- Chirurgie (colectomie) pour mégacolon, perforation ou colite réfractaire
- Décès dans les 30 j qui suivent le début des symptômes si l'ICD est la cause initiale ou associée au décès

Formes clinique

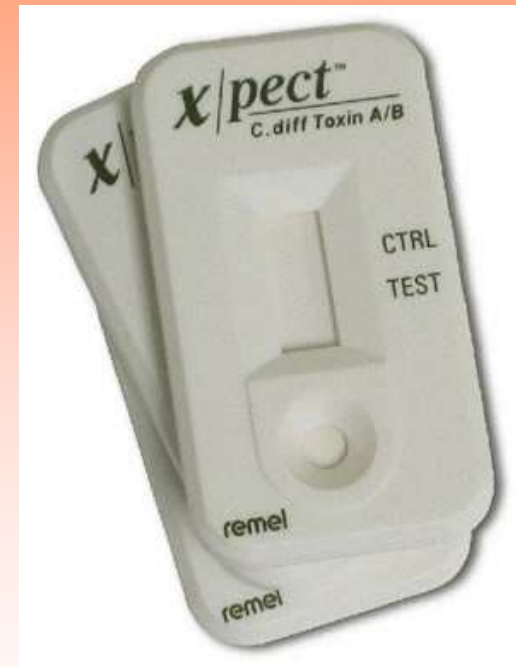
- Portage asymptomatique
- Diarrhées simples post-antibiotiques:
 - OMS: plus de 3 selles/jour, de consistance molle ou liquide
 - modérées, aqueuses, sans signes généraux
 - Quelques jours après le début de l'AB → 6 semaines après arrêt

- Colites pseudo-membraneuses (> 95% sont dûes à Cd)
 - **Diarrhée sévère, abondante, 4 à 10 selles/jour, liquides, crémeuses ou verdâtres (95%)**
 - **Epreintes (70%)**
 - **Fièvre > 38°8 (1/4)**
 - **Rectorragies < 5% (recherche cause associée)**
 - **Biologie: hyperleucocytose**
hypocholestérolémie et/ou
hypoalbuminémie
- Autres tableaux:
 - **Abdomen chirurgical**
 - **Choc septique et mégacolon toxique, avec risque de perforation**
 - **Iléus paralytique**
 - **Rares: atteintes grêles, abcès intra-abdominaux**



Diagnostic biologique :

1. Effet cytopathogène: méthode de référence, toxine B
2. Détection antigénique des toxines dans les selles (EIA): toxine A et/ou B, rapide < 3 heures, conservation des selles au réfrigérateur (toxine dénaturée à 22°C), VPN 97-100%
3. Culture: typage, sensibilité
S Vanco (3% R), nitroimidazolés (6%R en Espagne), ac fusidique



Génotypage des souches: par un CNr ou centre associé

- Délai 10 jours
- Si souche responsable de cas sévère ou cas groupés
- Identification O27, éventuellement d'autres clones épidémiques
- Méthodes: PCR-ribotypage, ECP, analyse du locus de pathogénicité PaLoc, détection gène codant pour la toxine binaire

Prévention

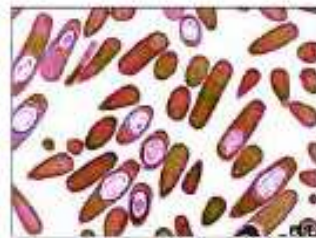
- Avis du CTINILS relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français, adopté le 21 août 2006
- Note DHOS/E2/DGS/5C/2006/335 du 1er septembre 2006, relative aux recommandations de maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé (date d'application: immédiate)

- Circulaire DGAS/SD2C/DHOS/E2/DGS/5C/5D n° 2006-404 du 15 septembre 2006 relative aux recommandations de maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements hébergeant des personnes âgées et dans les unités de soins de longue durée
- Avis du CTINILS concernant la désinfection des endoscopes vis à vis de *Clostridium difficile* (adopté le 4 décembre 2006)
- Circulaire DHOS/DGS/E2/SD5C n°2007-103 du 15 mars 2007 relative à la désinfection des endoscopes vis à vis de *Clostridium difficile* dans les lieux de soins



Mesures de prévention et de maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé

- FICHE TECHNIQUE -



12 septembre 2006

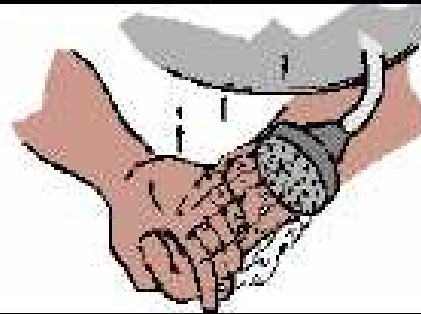
K.Blanckaert, D. Landriu, K. Lebascle, D. Verjat-Trannoy,
A. Carbonne





Explication des mesures de contrôle à toutes les personnes intervenant auprès des patients (« cas certain » et « cas suspect »), y compris les intervenants extérieurs (médecins et infirmiers libéraux, kinésithérapeutes, personnel intérimaire, personnel de remplacement, ...)

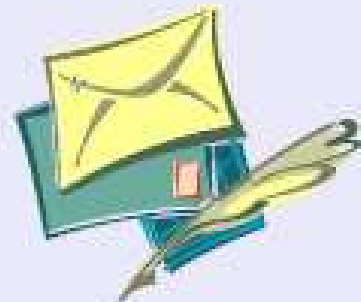
Recommandations aux visiteurs des « cas certains » et « cas suspects » de réaliser une hygiène des mains à la sortie de la chambre





Sur la porte de la chambre : rappel des précautions « contact »

Pas de transfert des patients symptomatiques, sauf exception. Le transfert des patients devenus asymptomatiques est possible sous réserve d'information des professionnels du service d'accueil



Envoi à tous les médecins traitants des patients, médecins intervenant dans le cadre de la garde et SOS médecins, d'un courrier comportant une information :

1. sur l'existence de cas groupés de *C. difficile* dans l'établissement
2. sur les mesures en cours
3. sur la nécessité d'un usage approprié de l'antibiothérapie (limitée autant que possible)

Mesures d'isolement

Pour les soins auprès des « cas certains » d'ICD
(en contexte épidémique, auprès des « cas suspects » (diarrhée = au moins 3 selles
liquides / jour))

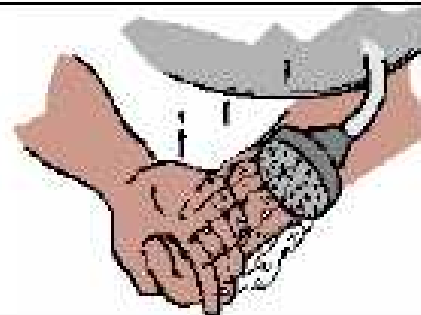
PRECAUTIONS « CONTACT »



Maintien en chambre seule ou
regroupement avec un ou d'autres patients
« cas certain » ou « cas suspect »
(« cohorting »)

Limitation des déplacements des patients
infectés

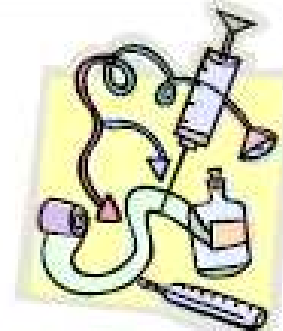
Hygiène des mains
à l'entrée de la chambre : désinfection des mains
à la sortie de la chambre : lavage des mains avec
un savon doux, suivi d'une application de solution
hydro-alcoolique sur mains sèches ou lavage
hygiénique des mains





Port d'équipements de protection à usage unique (**gants** et **surblouse** à manches longues) dès l'entrée dans la chambre et à retirer avant la sortie de la chambre

Utilisation de matériel à **usage unique** ou **dédié au patient** (patient unique) : thermomètre, bassin de lit, ...



Gestion des **déchets souillés** sous **emballage clos et imperméable**.
Elimination selon la filière de Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI)

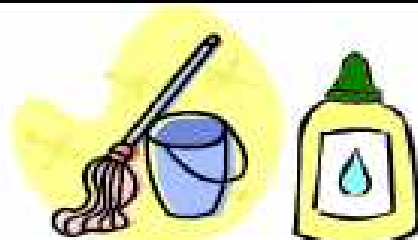
Maintien de ces précautions additionnelles jusqu'à disparition des signes cliniques



Entretien des chambres

Bionettoyage des chambres (sol et surfaces) au moins 1 fois par jour, en insistant tout particulièrement sur les surfaces horizontales (adaptables, paillasse, ...), les surfaces fréquemment touchées (poignée de porte, barrière de lit, dispositifs pour appel des soignants, téléphone, ...), les surfaces visiblement souillées et les sanitaires

Séquence en 3 temps :



Nettoyage avec un produit détergent



Rinçage à l'eau



Désinfection des sols et surfaces avec une solution d'eau de Javel à 2,6% diluée au 1/5^{ème} (cf. encadré ci-dessous)



Laisser sécher pour obtenir un temps d'action de 10 mn

Rincer obligatoirement les surfaces en inox après javellisation

Nettoyage et désinfection à l'Eau de Javel (mêmes concentration et temps de contact) **de l'équipement réutilisé** entre deux patients (en particulier souleve-malade, matériel de rééducation, ...)

Utilisation en désinfection de l'Eau de Javel : solution à 2,6% diluée au 1/5^{ème}



9,6%

Si utilisation de **berlingots de 250ml** (solution à 9,6%) :

- 1- dilution dans un flacon de 1 litre (berlingot de 250ml + 750ml d'eau froide pour obtenir une solution de 1 litre à 2,6%),
- 2- puis nouvelle dilution au 1/5^{ème} (1 litre de la solution préparée dans 4 litres d'eau)



2,6%

Si utilisation de **bidons de 1 ou 2 litres** (solution à 2,6%) :

- dilution directe au 1/5^{ème} (1 litre du bidon dans 4 litres d'eau)



La mise en œuvre des mesures dans les établissements hébergeant des personnes âgées (**EHPAD**) devrait tendre vers celles proposées dans les établissements de santé. Cependant, ces établissements étant des lieux de vie, les mesures devront être adaptées au degré de médicalisation et aux moyens disponibles pour la mise en place de ces mesures.

- Le traitement AB des porteurs sains de Cd est inefficace et inutile
- Les précautions contact ne s'appliquent qu'aux patients symptomatiques
- En cas d'épidémie, ne pas réaliser systématiquement un dépistage des patients asymptomatiques
- Les produits utilisés pour l'hygiène des mains ont une efficacité modérée sur les spores (savons) voire nulle (PHA): action mécanique capitale
- Pas de particularités dans le traitement des endoscopes (rappel de l'importance du double nettoyage)

Mise en place des unités de cohorting


Conformément aux recommandations du CTINILS
Nécessaire en cas d'évolution vers un mode épidémique

PRINCIPES:

Lieu dédié / personnel dédié

3 cas certains avec notion d'unité de lieu et de temps

MISE EN OEUVRE:

1. Réunir la cellule de crise (validation des décisions par la direction et obtenir les moyens spécifiques)
 2. Définir le lieu, la taille de l'unité
 3. Définir la composition de l'équipe soignante
 4. Désigner un médecin responsable
- Informez:
- professionnels concernés,
 - tutelles,
 - CCLIN
- 

Estimation financière du surcoût (n =5)

Titre 1: Charge personnel

Surcoût IDE/AS/ASH/technicien de labo 1558651€

Titre 2: Dépenses médicales

Examens de labo, Prescriptions pharmaceutiques 86163 €

Titre 3: Dépenses hôtelières

Déchets, matelas, produit entretien, usage unique 75737€

Perte d'exploitation: 798223€

valorisation activité *Clostridium (T2A)* – perte d'activité des lits de médecine(estimé en fonction de la durée de séjour, le taux d'occupation, la durée moyenne de séjour)

Total : 2518774€ coût moyen patient 10763 € coût moyen journée 2521 €

Données pour 999 Jh et 239 patients

EHPAD

- Recos 1 à 9 CTINILS
 - Précautions contact,
 - Hygiène des mains
 - Matériel à UU ou dédié
 - Nettoyage environnement
 - Hygiène individuelle (résidents et familles)

Conclusion

- Seules les souches toxinogènes sont pathogènes
- Risque épidémique +++
- Particularités liées aux caractéristiques des spores
- Prévention efficace si précoce et mesures rigoureuses
- Importance de
 - **penser à ce diagnostic face à toute DAA**
 - **De l'alerte par le laboratoire dès identification de la toxine**