

Président: Dr Robert HEMMER
Service National des Maladies Infectieuses

Secrétaire: Dr Pierrette HUBERTY-KRAU
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Rapporteur: Dr Margot MULLER
Direction de la Santé,
Division de la Médecine Scolaire

Membres:

Dr Vic ARENDT
Service National des Maladies Infectieuses

Madame Mariette BACKES-LIES
Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des Médicaments

Dr Armand BIVER
Société luxembourgeoise de Pédiatrie

Dr Jean FABER
Cercle des Médecins Pneumologues

Dr André FOLSCHETTE
Cercle des Médecins-Dentistes

Dr Danielle HANSEN-KOENIG
Direction de la Santé, Directeur

Dr Nic RUME
Direction de la Santé, Directeur-adjoint

Dr Jean-Claude SCHMIT
Service National des Maladies Infectieuses

Dr François SCHNEIDER
Laboratoire National de Santé, Directeur

M John SCHUH
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Dr Jean-Paul SCHWARTZ
Cercle des Médecins Généralistes

Dr Simone STEIL
Direction de la Santé,
Division de la Médecine Préventive et Sociale

EMERGENCE DES INFECTIONS À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* 027 AU LUXEMBOURG

Des épidémies nosocomiales sévères à *Clostridium difficile* ont été rapportées en Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis) en 2003 puis en Europe (Grande-Bretagne, Belgique, Pays-Bas) en 2005 (1). Ces épidémies sont liées à l'émergence d'un clone particulier de *Clostridium difficile* de ribotype 027. Il présente, entre autres caractéristiques, une surproduction de toxines A et B et une résistance aux fluoroquinolones. Ce clone a fait son apparition au Luxembourg en automne 2006. Il représente à ce jour (25 avril 2007) 30% des souches étudiées au LNS (31/101).

C. difficile est un bacille Gram positif anaérobie sporulé responsable de 20% des diarrhées survenant à la suite d'une antibiothérapie et de plus de 95% des cas de colites pseudomembraneuses. C'est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez les adultes.

L'infection digestive par *C. difficile* post-antibiotiques associe

1. une diminution de la résistance à la colonisation par *C. difficile* suite à l'antibiothérapie,
2. l'acquisition d'une souche toxigène,
3. la sécrétion de toxines A et/ou B,
4. une absence de réponse immunitaire (2;3).

➤ **Tableau clinique**

Diarrhée simple

La diarrhée est en général modérée et les signes généraux sont souvent absents. L'endoscopie montre une muqueuse normale ou érosive. L'arrêt des antibiotiques suffit, dans près de 25% des cas, à entraîner une amélioration clinique rapide.

Colite pseudomembraneuse (CPM)

Présente dans 7 à 9% des infections, se caractérise par une diarrhée liquide abondante (>7 selles/jour), en général non sanglante souvent accompagnée de fièvre (75%) et de douleurs abdominales (70%) .et une colite pseudomembraneuse à l'endoscopie. Les complications les plus redoutées sont le choc septique et le mégacôlon toxique qui peut entraîner une perforation colique et nécessiter une colectomie.

Formes sévères et mortalité

La proportion des formes d'infections à *Clostridium difficile* (ICD) sévères varie selon les études: dans une étude canadienne publiée en 2004, elle variait de 7% en 1991 à 18% en 2003 (4). La mortalité varie de 0,6 à 3,0% mais peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications de CPM (mégacôlon, perforation).

Plusieurs études suggèrent une augmentation récente de la mortalité liée aux ICD. Au Québec, l'étude citée précédemment montre que la mortalité à 30 jours des patients atteints d'ICD, sans évaluation de l'imputabilité du décès à l'infection, est passée de 4,7% en 1991 à 13,8% en 2003 (4).

En Angleterre et au Pays de Galles, les taux de mortalité standardisés sur l'âge ont plus que doublé entre 1999 et 2004. La plupart de ces décès concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus (5).

Récidives

Elles surviennent dans environ 20% des cas dans les 2 mois qui suivent l'épisode initial. Une première récidive augmente le risque de récidives ultérieures et multiples. Les récidives se font pour une moitié par la persistance de formes sporulées, ceci malgré un traitement efficace (rechutes), et pour l'autre moitié par l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation (6).

Portage asymptomatique (ou colonisation)

Environ 3% des adultes sont porteurs asymptomatiques, le plus souvent de souches non toxigènes.(7) Chez le nourrisson, le portage asymptomatique de souches toxigènes est beaucoup plus fréquent (jusqu'à 70%).

Formes communautaires

Si la très grande majorité des ICD sont nosocomiales, elles se rencontrent aussi dans la communauté. Une étude prospective française a montré que 2,7% des patients traités par antibiotiques ont développé une diarrhée post-antibiotiques à *C. difficile* toxigène(8).

➤ **Diagnostic microbiologique et détection du clone 027**

Il repose sur la mise en évidence directe des toxines dans les selles ou sur l'isolement d'une souche toxigène, seules les souches toxigènes étant pathogènes (9).

Si la mise en évidence des toxines A et/ou B suffit à porter rapidement le diagnostic d'ICD, seul l'isolement du germe par culture permet la caractérisation du clone 027, d'où la

nécessité de demander expressément la culture au biologiste dans le but de garantir la surveillance épidémiologique des cas nosocomiaux et communautaires.

➤ **Modes de transmission et facteurs de risque**

La contamination se fait par voie oro-fécale, par manuportage ou à partir de l'environnement contaminé. En milieu hospitalier, 49 % des prélèvements environnementaux de chambres de patients souffrant d'ICD sont positifs (10); les spores peuvent persister pendant des semaines sur des supports inertes (11;13-14).

Facteurs de risque :

- la promiscuité des patients : l'acquisition de *C. difficile* survient en moins de 4 jours chez un patient qui partage la chambre avec un patient porteur (13)
- la fréquence des soins augmente le risque de manuportage par le personnel soignant
- la pression de sélection antibiotique, qui entraîne une diminution de la résistance à la colonisation et favorise l'acquisition et l'implantation de *C. difficile* (15;16). Pratiquement toutes les familles d'antibiotiques sont impliquées. Le rôle des fluoroquinolones et des céphalosporines semble aujourd'hui prépondérant dans l'émergence et la diffusion des souches 027
- âge supérieur à 65 ans.

➤ **Prévention et contrôle**

Prévention des diarrhées à *C. difficile*

La prévention primaire repose sur une politique raisonnée de la prescription des antibiotiques.

Prévention de la transmission croisée

Elle repose avant tout sur un diagnostic rapide des ICD permettant un isolement précoce prenant en considération la résistance des spores.

Renforcement de l'hygiène des mains

les CDC recommandent de se laver les mains au savon et à l'eau après avoir enlevé ses gants. (17). Les produits pour l'hygiène des mains ont une efficacité modérée sur *C. difficile* (savons doux, savons antiseptiques) voire nulle (solutions hydro-alcooliques). Il convient néanmoins d'appliquer ces dernières, une fois les mains séchées, car elles sont efficaces contre d'autres pathogènes. L'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de la bactérie sporulée sur les mains. Le port systématique de gants entraîne une diminution significative de l'incidence des diarrhées à *C. difficile* (7,7 vs. 1,5 pour 1 000 patients, $p < 0,015$) (18).

Port de sur-blouses à manches longues lors des contacts avec le patient ou son environnement est recommandé.

Petit matériel de soins. Il sera de préférence à usage unique ou individualisé pour les patients porteurs (stéthoscope, flacons d'antiseptiques, etc.).

Entretien des locaux

L'éradication des réservoirs inertes apparaît cruciale mais difficile à obtenir du fait de la résistance des spores à de nombreux désinfectants (alcools, ammoniums quaternaires...). L'utilisation de l'eau de Javel diluée pour la désinfection des chambres a été corrélée à une diminution de l'incidence des ICD dans les services à forte endémicité (17-19). Un entretien comportant un nettoyage, un rinçage puis une désinfection à l'aide d'une solution

d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif, c'est-à-dire de l'eau de Javel 2,6% diluée au 1/5 (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau) permet de réduire efficacement la contamination environnementale. Il doit être effectué au moins une fois par jour, en utilisant si possible des lavettes à usage unique, et le temps de contact de la solution de Javel avec les surfaces doit être de 10 minutes (20).

Les protocoles de désinfection de l'environnement (produit, fréquence) en vigueur dans l'établissement sont à adapter en tenant compte de ces données.

Levée des mesures

Les recommandations nord-américaines préconisent une levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique (24), sachant que la dissémination de *C. difficile* est alors réduite.

➤ **Traitement**

Le simple retrait de l'antibiotique responsable conduit à une guérison en 2 à 3 jours dans 25 % des cas. Si les symptômes persistent ou si l'arrêt de l'antibiotique inducteur n'est pas envisageable, un traitement par métronidazole ou par vancomycine orale est alors administré. Le métronidazole est recommandé en première intention (faible coût, sélection moindre d'entérocoques et *Staphylococcus aureus* résistants aux glycopeptides).

Le traitement des récurrences est parfois difficile et ne fait l'objet d'aucun consensus. Il peut faire appel à des cures répétées de métronidazole ou de vancomycine. Les formes sévères relèvent éventuellement de la réanimation, voire de la chirurgie (colectomie) en cas de mégacôlon toxique ou de perforation digestive.

Le traitement antibiotique des porteurs sains, inefficace en termes d'éradication définitive de la bactérie du tube digestif, n'est pas recommandé (21).

Ce document est inspiré par : **Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*** éditée par l'Institut de veille sanitaire en France : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide%5Fraisin/conduite_clostridium_difficile.pdf

Bibliographie

- (1) Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005 Sep 24;366(9491):1079-84.
- (2) Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998 May;41 Suppl C:13-9.:13-9.
- (3) 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 Feb 10;342(6):390-7.
- (4) Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 Aug 31;171(5):466-72.
- (5) Office for National Statistics. Deaths involving *Clostridium difficile*: England and Wales, 1999-2004. London: Crown; 2006 May 26.
- (6) Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000 Jun;38(6):2386-8.
- (7) 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 May;18 Suppl 4:S265-72.:S265-S272.
- (8) Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Apr 1;17(7):905-12.
- (9) Delmee M, Van BJ, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005 Feb;54(Pt 2):187-91.
- (10) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989 Jan 26;320(4):204-10.
- (11) Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986 Jan;146(1):95-100.
- (13) 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 Sep;166(3):561-7.
- (14) Barbut F, Gotty S, Magne S, Bernardon S, Ribadeau-Dumas F, Petit JC. *Clostridium difficile* : hygiène des mains et environnement. *Hygiènes* 2003;6:449-55.
- (15) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998 Sep;40(1):1-15.
- (16) Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis* 2004 Mar 1;38(5):646-8.
- (17) Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):995-1000.
- (18) Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, Freeman J, Dunne WM, Little JR, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 15;39(4):601-2.
- (19) Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003 Jun;54(2):109-14.
- (20) Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec. Lignes directrices pour les établissements de soins. Institut national de santé publique du Québec; 2005. <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/362-CDifficile-LignesDirectrices-3eEdition.pdf>
- (21) Rohner P, Pittet D, Pepey B, Nije-Kinge T, Auckenthaler R. Etiological agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 1997 Jun;35(6):1427-32.

Ce document a été préparé par le docteur François SCHNEIDER. Il a été discuté et approuvé par le Conseil Supérieur d'Hygiène, Section des Maladies Transmissibles, pendant la séance du 24 avril 2007.