

Conduite à tenir :

diagnostic,

investigation, surveillance,

et principes de prévention

et de maîtrise des

infections à *Clostridium difficile*.

V8.1 – 26/05/2006

Document de travail

Cclin Est
Cclin Ouest
Cclin Paris-Nord
Cclin Sud-Est
Cclin Sud-Ouest



Réseau d'Alerte,
d'Investigation et de
Surveillance des
Infections Nosocomiales

<http://www.invs.sante.fr/raisin/>



GROUPE DE TRAVAIL

- **Coordination et rédaction**

- B. Coignard (InVS, Saint-Maurice)
- F. Barbut (AP-HP Saint-Antoine, Paris)

- **Groupe de travail Raisin**

- F. Barbut (AP-HP Saint-Antoine, Paris)
- C. Bernet (CClin Sud-est, Lyon)
- A. Carbonne (CClin Paris-Nord, Paris)
- B. Coignard (InVS, Saint-Maurice)
- C. Dumartin (CClin Sud-ouest, Bordeaux)
- I. Poujol (InVS, Saint-Maurice)
- I. Raclot (CClin Est, Nancy)
- H. Sénéchal (CClin Ouest, Rennes)
- JM. Thiolet (InVS, Saint-Maurice)
- H. Tronel (CClin Est, Nancy)

- **Experts mandatés par le CTINILS**

- M. Aggoune (CClin Paris-Nord, Paris)
- JD. Cavallo (HIA Begin, Saint-Mandé)
- A. Lepape (Hospices Civils, Lyon)

- **Groupe de relecture**

- G. Beaucaire (CHRU, Lille)
- K. Blanckaert (CClin Paris Nord, Lille)
- JC. Desenclos (InVS, Saint-Maurice)
- B. Hubert (CCECQA, Bordeaux)
- B. Tran (DGS, Cellule IN, Ministère de la Santé et des Solidarités, Paris)
- V. Vaillant (InVS, Saint-Maurice)
- J. de Valk (InVS, Saint-Maurice)

V8.1 – 26/05/2006

- Mots : 11 500 ~
- Tableaux : 2
- Figures : 7
- Références : 130
- Annexes : 2

Document de travail susceptible d'évolution.

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	7
2	RAPPELS	8
2.1	AGENT RESPONSABLE ET PATHOGENESE	8
2.2	FORMES CLINIQUES	9
2.2.1	<i>Diarrhées simples</i>	9
2.2.2	<i>Colites pseudomembraneuses</i>	9
2.2.3	<i>Formes sévères et mortalité</i>	10
2.2.4	<i>Récidives</i>	10
2.2.5	<i>Portage asymptomatique (ou colonisation)</i>	10
2.2.6	<i>Existence de formes communautaires</i>	10
2.3	DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE	11
2.3.1	<i>Diagnostic des ICD</i>	11
2.3.1.1	Mise en évidence des toxines dans les selles	11
2.3.1.2	Mise en évidence de <i>C. difficile</i> dans les selles	11
2.3.2	<i>Diagnostic du clone épidémique 027</i>	12
2.3.3	<i>En pratique</i>	12
2.4	FACTEURS DE RISQUE	13
2.4.1	<i>Modes de transmission</i>	13
2.4.2	<i>Autres facteurs de risque</i>	13
2.5	TRAITEMENT	14
2.6	FREQUENCE ESTIMEE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE	14
2.6.1	<i>Données de la littérature</i>	14
2.6.2	<i>Nombre de cas attendus d'ICD dans les établissements de santé français</i>	15
3	EMERGENCE ET DIFFUSION D'UN NOUVEAU CLONE EPIDEMIQUE	16
4	SIGNALEMENT, INVESTIGATION ET SURVEILLANCE DES INFECTIONS A <i>C. DIFFICILE</i>	18
4.1	DEFINITIONS DE CAS	18
4.2	CRITERES DE SIGNALEMENT EXTERNE	20
4.3	CONDUITE A TENIR POUR L'INVESTIGATION D'UNE EPIDEMIE D'ICD	20
4.3.1	<i>Organisation</i>	20
4.3.2	<i>Etapas de l'investigation</i>	21
4.3.2.1	Confirmation du diagnostic	21
4.3.2.2	Recherche active d'autres cas	21
4.3.2.3	Description des cas	21
4.3.2.4	Confirmation de l'existence d'une épidémie	23
4.3.2.5	Expertise microbiologique des souches disponibles	23
4.3.2.6	Revue des pratiques de soins et d'hygiène	23
4.3.2.7	Revue des pratiques d'antibiothérapie	24
4.3.2.8	Conclusion	24
4.4	INFORMATION DES PATIENTS	24
4.5	SURVEILLANCE DES ICD : MODALITES	25
5	PREVENTION ET CONTROLE	26
5.1	PREVENTION DES DIARRHEES A <i>C. DIFFICILE</i>	26
5.2	PREVENTION DE LA TRANSMISSION CROISEE	26
5.2.1	<i>Précautions « Contact »</i>	26
5.2.1.1	Isolement géographique	26
5.2.1.2	Renforcement de l'hygiène des mains	26
5.2.1.3	Port de surblouses	27
5.2.1.4	Petit matériel de soins	27
5.2.2	<i>Entretien des locaux</i>	27
5.2.3	<i>Levée des mesures</i>	27
6	RESUME ET CONCLUSIONS	29
7	POUR OBTENIR DES CONSEILS OU DE L'AIDE	30
8	REFERENCES	31
	ANNEXE I – QUESTIONNAIRE DESCRIPTIF	37
	ANNEXE II – INVESTIGATION D'UN OU PLUSIEURS CAS D'ICD	39

1 Introduction

Depuis plusieurs mois, des épidémies nosocomiales d'infections liées à *Clostridium difficile* (ICD) sévères ont été rapportées : d'abord en Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis) en 2003 puis en Europe (Grande-Bretagne, Belgique, Pays-Bas) en 2005. Ces épidémies sont liées à l'émergence d'une souche particulière, ci-après dénommée 027 en référence à son profil par PCR-ribotypage, et qui présente, entre autres caractéristiques, une hyperproduction de toxines A et B (1).

Dans le cadre de ses activités de veille prospective, l'InVS a étudié les données nationales du signalement des infections nosocomiales, sensibilisé le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin) et le Centre National de Référence (CNR) des Anaérobies (Institut Pasteur), et a mobilisé le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Saint-Antoine (Paris), reconnu pour son expertise de ce micro-organisme. Les récentes épidémies européennes ont par ailleurs conduit l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) à organiser en janvier 2006 une réunion avec l'*European Study Group on Clostridium difficile* (ESGCD) pour définir une stratégie européenne de surveillance et de prévention des ces infections (2).

Dans les établissements de santé français, *C. difficile* ne fait pas actuellement l'objet d'une recherche systématique lors d'épisodes de diarrhée, notamment post-antibiothérapie, et il n'existe pas de surveillance organisée des ICD (3). Compte tenu de la diffusion de la souche 027 en Europe, notamment dans deux pays frontaliers pouvant échanger des patients avec la France, il est nécessaire de sensibiliser aujourd'hui les établissements de santé au diagnostic et à la surveillance des ICD. La souche 027 a déjà été isolée dans quelques établissements de santé français en 2005 (4;5), et a récemment été à l'origine d'une première épidémie signalée par un hôpital du nord de la France (6).

Afin de renforcer, via le signalement des infections nosocomiales, la détection et le contrôle précoce de ces formes sévères ou épidémiques d'ICD, ce document présente une synthèse des connaissances disponibles sur les ICD, leur diagnostic, leur prévention et leur maîtrise.

Il a pour but de sensibiliser les établissements de santé et cliniciens français à la possibilité de survenue d'épidémies similaires à celles déjà observées en Amérique du Nord et en Europe. Il propose une conduite à tenir quant au signalement des ICD et les investigations à mettre en œuvre face aux formes sévères ou aux épidémies.

2 Rappels

2.1 Agent responsable et pathogénèse

C. difficile est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé (Figure 1) responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des cas de colites pseudomembraneuses (CPM) (7-9). C'est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez les adultes.

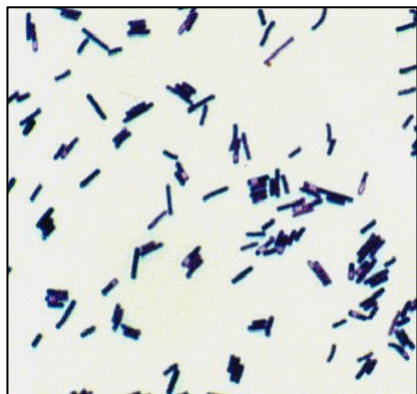


Figure 1 : spores de *C. difficile* en coloration de Gram (Source : Hôpital Saint-Antoine, Paris)

La survenue d'une infection digestive liée à *C. difficile* (ICD) dépend de quatre éléments associés, concomitants ou successifs : une diminution de la résistance à la colonisation par *C. difficile* induite le plus souvent par l'antibiothérapie, l'acquisition d'une souche de *C. difficile*, la sécrétion de toxines et une absence de réponse immunitaire (Figure 2) (10;11). Seules les souches toxigènes de *C. difficile* sont pathogènes : une fois implantées au sein d'un écosystème modifié, elles sécrètent deux toxines (toxine A ou TcdA et toxine B ou TcdB) qui agissent en synergie au niveau de la muqueuse digestive (12-14).

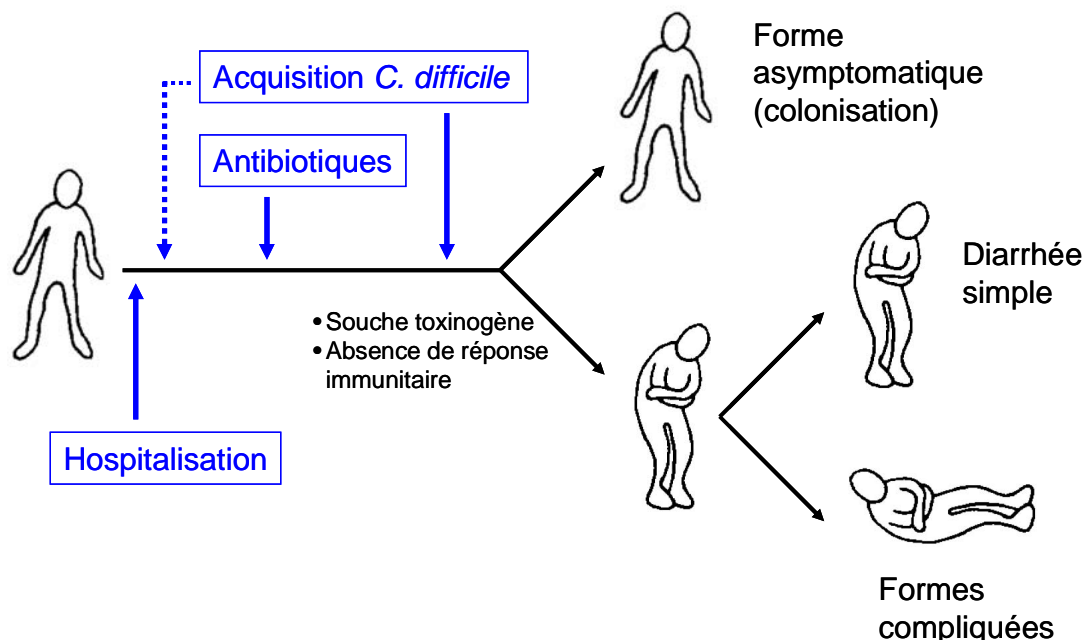


Figure 2 : Pathogénèse de l'infection à *C. difficile* et formes cliniques, adapté de (15)

Ces toxines sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB* qui forment avec trois gènes accessoires (*tcdC*, *tcdE*, *tcdD*) un locus de pathogénicité PaLoc de 19.6 kB. Le polymorphisme génétique des gènes *tcdA* et *tcdB* est à la base d'une méthode de typage appelé toxinotypage (16;17). Parmi les gènes accessoires, le gène *tcdC* code pour un répresseur de la transcription de *tcdB* et *tcdA* (18;19). Les deux toxines TcdA et TcdB sont dotées à la fois de propriétés entérotoxiques et cytotoxiques (20). Elles agissent en synergie en détruisant les jonctions serrées des entérocytes (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette). Elles induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la *lamina propria*.

L'évolution de la maladie dépend d'autres facteurs de virulence liés aux souches de *C. difficile* (sécrétion d'enzymes hydrolytiques ou d'autres toxines, capacité d'adhésion des souches à la muqueuse digestive), et de la réceptivité de l'hôte (immunité sérique antitoxine A). A ce jour, aucun facteur ne permet de prédire si le patient va évoluer d'emblée vers une forme sévère ou bénigne.

2.2 Formes cliniques

Les ICD sont habituellement classées en deux groupes distincts selon leur sévérité : les diarrhées simples post-antibiotiques et les CPM (21;22). Leur diagnostic doit être évoqué devant la présence de toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi en cas d'iléus accompagné de fièvre, de douleurs abdominales et d'hyperleucocytose, particulièrement chez les patients âgés avec antécédents de traitement antibiotique.

2.2.1 Diarrhées simples

Dans les formes simples, la diarrhée est en général modérée et les signes généraux sont souvent absents. L'examen endoscopique révèle une muqueuse normale ou érosive. L'arrêt du (des) antibiotique(s) prescrit(s) entraîne, dans près de 25% des cas, une amélioration clinique en 2 à 3 jours. La poursuite de l'antibiothérapie est un facteur de prolongation, voire de rechute malgré le traitement.

2.2.2 Colites pseudomembraneuses

Les CPM représentent 7 à 9% des ICD (23;24). Elles sont plus bruyantes : elles débutent par une diarrhée liquide abondante (>7 selles/jours), faite de selles hétérogènes en général non sanglantes. Elles sont souvent accompagnées de fièvre (75%) et de douleurs abdominales (70%). Les signes biologiques sont non spécifiques : hyperleucocytose (jusqu'à 80 000 polynucléaires par mm³), déshydratation extracellulaire liée à l'entéropathie exsudative. La confirmation du diagnostic fait appel à l'endoscopie digestive, qui permet de visualiser au niveau de la muqueuse colique des lésions aphtoïdes jaunâtres (pseudomembranes) éparées ou confluentes selon le stade de la maladie (Figure 3). L'endoscopie est indiquée devant toute forme d'ICD d'emblée sévère, ou devant une diarrhée sans étiologie évidente. Cet examen est parfois difficile chez les patients fragilisés ou dont la préparation est difficile, par exemple en gériatrie.



Figure 3 : Endoscopie digestive d'un patient atteint de colite pseudomembraneuse (Source : Hôpital Saint-Antoine, Paris)

Les complications les plus redoutées de la CPM sont le choc septique et le mégacôlon toxique (dilatation massive du colon) qui peut entraîner une perforation colique et nécessiter une colectomie.

2.2.3 Formes sévères et mortalité

La proportion des formes d'ICD sévères varie selon les études et leurs méthodes : dans une étude canadienne publiée en 2004 reprenant les données historiques d'un hôpital au Québec, elle variait de 7% en 1991 à 18% en 2003 (25).

La mortalité imputable à l'infection par *C. difficile* varie de 0,6 à 3,0% mais peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications de CPM (mégacôlon, perforation) (23;24;26).

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 (25).

En Angleterre et au Pays de Galle, les données de l'*Office for National Statistics* montrent que le nombre de certificats de décès mentionnant *C. difficile* est passé de 975 en 1999 à 2 247 en 2004 ; la proportion des certificats pour lesquels *C. difficile* était la cause initiale du décès était constante (55% environ). Les taux de mortalité standardisés sur l'âge ont plus que doublé sur la même période, passant de 11,4 à 23,6 pour un million chez les hommes, et de 10,7 à 23,4 pour un million chez les femmes. La plupart de ces décès concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus (27). En 2003, les certificats pour lesquels *C. difficile* était mentionné comme la cause initiale du décès était presque 3 fois plus fréquents que ceux mentionnant un staphylocoque doré résistant à la pénicilline (n=321) (28).

2.2.4 Récidives

Les récurrences d'ICD surviennent dans environ 20% des cas dans les 2 mois qui suivent un épisode initial. Un patient qui présente une première récurrence a davantage de risque de faire des récurrences ultérieures et multiples.

Dans environ 50 % des cas, elles sont liées à la persistance, malgré un traitement efficace, de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée (rechutes), et dans l'autre moitié à l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation (29). Rechute et réinfection sont souvent difficiles à distinguer en pratique clinique : la présence simultanée de plusieurs souches de *C. difficile* dans des échantillons fécaux a été décrite dans une étude hollandaise (30).

2.2.5 Portage asymptomatique (ou colonisation)

Environ 3% des adultes sont porteurs asymptomatiques de *C. difficile* (21). Les souches isolées sont le plus souvent des souches non toxigènes. Exceptionnellement (<1%), les toxines de *C. difficile* peuvent être mises en évidence dans les selles de patients adultes asymptomatiques. Chez le nourrisson, le portage asymptomatique de souches toxigènes est beaucoup plus fréquent (5 à 70%) mais demeure, encore aujourd'hui, inexplicable.

2.2.6 Existence de formes communautaires

Si la très grande majorité des ICD sont nosocomiales, il est connu depuis longtemps qu'elles se rencontrent aussi dans la communauté (31).

En France, une étude prospective a été conduite en 2001 sur 266 patients adultes recevant un traitement antibiotique prescrit par un médecin libéral en région parisienne (32). Les patients étaient suivis 14 jours après la mise en route du traitement et devaient noter la fréquence et la consistance de leurs selles. Ces selles étaient cultivées à la recherche de *C. difficile* avant inclusion dans l'étude et 14 jours après. Sur 262 patients suivis, 46 (17,5%) ont développé une diarrhée, de durée limitée (1 jour) chez 66% des patients. *C. difficile* était isolé chez 10 (3,8%) patients à J14 et était producteur de toxines chez 7. Les auteurs estimaient l'incidence des diarrhées post-antibiotiques à *C. difficile* producteur de toxines à 2 700 [IC : 1 150 – 5 400] p. 100 000 patients recevant un traitement antibiotique, soit environ 500 000 patients par an.

Aux Etats-Unis fin 2005, la survenue de deux cas d'ICD sévères chez des patients jeunes et bien portants était rapportée en communauté. Le premier cas est survenu chez une femme enceinte âgée de 31 ans, décédée d'une colite pseudomembraneuse compliquée d'un mégacôlon toxique. Le second cas est survenu chez une enfant âgée de 10 ans, et était à type de diarrhée sévère guérie après son hospitalisation pour réhydratation et traitement par métronidazole. Une surveillance pilote des ICD communautaires était instituée en mai et juin 2005 dans 4 états (New Hampshire, New Jersey, Ohio, and Pennsylvanie) et permettait d'identifier 10 cas d'ICD chez des femmes enceintes et 23 cas communautaires. Dans la région de Philadelphie, l'incidence des ICD communautaires sur la période juillet 2004 – juin 2005 était estimée à 7,6 ICD pour 100 000 personnes, ou 1 ICD pour 5 549 prescriptions d'antibiotiques. L'utilisation importante des quinolones en pratique de ville pourrait potentiellement contribuer à sélectionner des clones de type 027, même dans des populations considérées comme à faible risque. Cependant, aucune souche de PCR-ribotype 027 n'a été isolée chez les patients (33).

2.3 Diagnostic microbiologique

2.3.1 Diagnostic des ICD

Le diagnostic d'ICD repose sur la mise en évidence directe des toxines dans les selles ou sur l'isolement d'une souche toxigène de *C. difficile*. Seules les souches toxigènes sont pathogènes (34).

2.3.1.1 Mise en évidence des toxines dans les selles

- *le test de cytotoxicité* : 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*. Le test de cytotoxicité est souvent considéré comme la méthode de référence. 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 un autre), nécessité d'une infrastructure de laboratoire adaptée à la culture cellulaire, et difficulté d'approvisionnement en sérum antitoxine ;
- *les tests immuno-enzymatiques* : la commercialisation, depuis une quinzaine d'années, de tests immuno-enzymatiques permet à tout laboratoire 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 cytotoxicité (35). Les tests détectant les deux toxines A et B simultanément sont aujourd'hui recommandés afin de mettre en évidence certaines souches A(-) B(+). Ces souches ont été responsables d'ICD et de CPM chez l'adulte et parfois à l'origine d'épidémies dans plusieurs pays (Pologne, Etats-Unis, Pays-Bas, France) (5;36-38) ;
- *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 de techniques de PCR en temps réel dépistant *tcdB* seule ou les gènes des deux toxines ont été récemment rapportées. Leur sensibilité est de l'ordre de 5.10^4 UFC/g de selles et ils présentent une excellente spécificité (30;39).

2.3.1.2 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 (Triage™, Biosite®). Le dépistage de la GDH est très bien corrélé avec les résultats de la culture. Couplé au dépistage de la toxine A, il présente une valeur prédictive négative de plus de 99% (40) ;

- *la culture* : *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. Leur odeur est caractéristique (crottin de cheval dû à l'émission de crésol). Sur certains milieux, les colonies présentent une fluorescence vert jaune sous lumière UV (360 nm). L'identification se fait à l'aide de galeries biochimiques (Rapid ID32A, API20A, etc.). *C. difficile* est caractérisé par la 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 déshydrogénase (GDH) ;
- *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 : cette méthode s'appelle la culture toxigénique. La détermination du pouvoir toxigène de la souche peut se faire par PCR à partir des colonies (*tcdB*, *tcdA*), par le test de cytotoxicité ou par les 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) (41). Certains proposent de rechercher les toxines par des tests immuno-enzymatiques à partir d'une suspension dense de *C. difficile*. Cette méthode doit être validée car la plupart des tests immuno-enzymatiques ne sont pas indiqués pour cette utilisation. 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 (42). D'autres ont montré qu'environ 20-30 % des cas d'ICD n'étaient identifiés qu'à partir de la culture toxigénique (24;34). Néanmoins, cette méthode est longue, complexe et difficilement applicable en routine. Par ailleurs, elle surestime sans doute le diagnostic d'ICD en mettant aussi en évidence les porteurs « sains » de souches toxigènes.

2.3.2 Diagnostic du clone épidémique 027

La souche épidémique actuellement décrite en Amérique du Nord et en Europe, y compris en France, présente les caractéristiques suivantes :

- PCR-ribotype 027, selon la nomenclature définie par Brazier au Centre de Référence des Anaérobies de Cardiff en Grande-Bretagne (43) ;
- pulsotype « NAP1 » en électrophorèse en champ pulsé (44) ;
- profil de restriction enzymatique de type « BI » ;
- toxinotype III selon la méthode de toxinotypage développée par Rupnik (16) ;
- positive pour la toxine binaire (ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine) ;
- délétion de 18pb dans le gène *tcdC* (gène contrôlant l'expression des toxines A et B) ;
- hyperproduction de toxines A et B : respectivement 16 et 23 fois plus élevée que des souches d'autres génotypes (1) ;
- résistance aux macrolides (érythromycine) et aux fluoroquinolones (moxifloxacine, gatifloxacine, et levofloxacine).

L'ensemble de ces techniques de typage ne sont maîtrisées que par quelques laboratoires en France. Elles nécessitent un délai d'environ 10 jours (à réception de la souche) pour être mises en œuvre.

2.3.3 En pratique

Le diagnostic d'ICD repose soit sur la mise en évidence de la toxine B dans les selles soit sur la mise en évidence d'une souche toxigène. Les souches A(-) B(+) ne sont pas dépistées par les tests immuno-enzymatiques ne dépistant que la toxine A.

L'isolement de la souche par culture est une étape indispensable pour pouvoir caractériser le clone épidémique 027. Le diagnostic de certitude repose alors sur l'identification de son profil par PCR-ribotypage et sa comparaison à une souche de référence épidémique (canadienne ou américaine).

La présence de ce clone peut être suspectée sur les arguments suivants :

- cliniques, si identification d'une forme sévère de la maladie ;
- épidémiologiques, si épidémie, ce d'autant qu'elle est d'ampleur inhabituelle ou mal maîtrisée ;
- microbiologiques, si la souche isolée présente une résistance aux nouvelles fluoroquinolones (CMI moxifloxacine ≥ 4 mg/l) et à l'érythromycine (CMI ≥ 256 mg/l).

Ces caractéristiques ne sont pas spécifiques du clone 027 mais justifient une culture de selles pour isolement de la souche responsable et envoi pour expertise à un laboratoire de référence.

2.4 Facteurs de risque

2.4.1 Modes de transmission

La contamination à *C. difficile* a lieu par voie oro-fécale et sa transmission de personne à personne s'effectue directement par manuportage ou à partir de l'environnement contaminé. En milieu hospitalier, la facilité d'acquisition de *C. difficile* peut s'expliquer par :

- la très forte dissémination des souches dans l'environnement des patients ayant une ICD : 49 % des prélèvements environnementaux de chambres de patients souffrant d'ICD sont positifs à *C. difficile* (45) ;
- la grande résistance des spores de *C. difficile* sur des supports inertes : l'environnement constitue un réservoir d'autant plus important que les spores de *C. difficile* peuvent persister pendant des semaines, voire des mois, sur des supports inertes (42;45-48) ;
- la promiscuité des patients : l'acquisition de *C. difficile* survient en moins de 4 jours chez un patient hospitalisé dans la même chambre qu'un patient porteur de *C. difficile* (45) ;
- la fréquence des soins et donc un 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* (49;50).

Les facteurs d'acquisition nosocomiale de la bactérie (hospitalisations prolongées ou répétées, densité importante en soins, contacts entre patients) sont donc essentiels (51;52).

2.4.2 Autres facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque individuels d'ICD sont tout d'abord un âge supérieur à 65 ans et la prescription d'un traitement antibiotique (49;50). Les antibiotiques détruisent la flore anaérobie dominante de barrière, permettant ainsi aux souches de *C. difficile* qui leur sont résistantes de s'implanter et de se multiplier. L'émergence de certaines souches de *C. difficile* à la suite d'un traitement antibiotique résulte d'un équilibre entre le niveau de résistance de la souche, le niveau de concentration d'antibiotique actif dans les fèces et la sensibilité des espèces composant la flore de barrière.

Plusieurs études ont corrélé la consommation de certaines classes d'antibiotiques à l'incidence des ICD : clindamycine (53) et céphalosporines de 3^{ème} génération (54;55) surtout, mais aussi macrolides (56), amoxicilline-acide clavulanique (57), céphalosporines de 2^{ème} génération et fluoroquinolones (58;59). Le remplacement de certaines bêta-lactamines (céfotaxime par exemple) par des molécules moins impliquées dans la genèse des ICD est également susceptible d'avoir un impact sur leur incidence (60).

Le rôle des fluoroquinolones semble aujourd'hui prépondérant dans l'émergence et la diffusion des souches de PCR-ribotype 027. Les études récentes les mettant en cause (61-63) sont à relier avec le niveau de résistance de *C. difficile* à ces produits (64;65). Les clones qui présentent les niveaux de résistance acquis les plus élevés à des molécules largement utilisées sont susceptibles d'émerger plus facilement (44).

Enfin, tous les facteurs qui entraînent une modification de l'écosystème digestif (laxatifs, lavements barytés, antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons, ralentisseurs du transit, chirurgie gastro-intestinale) ou la motilité intestinale peuvent potentiellement favoriser la survenue d'une ICD (51;66-68).

2.5 Traitement

Le traitement des ICD débute, si possible, par le retrait de l'antibiotique responsable : dans 25 % des cas, cette simple mesure conduit à une guérison en 2 à 3 jours.

Si les symptômes persistent, si l'arrêt de l'antibiotique inducteur n'est pas envisageable, ou si le cas est sévère, un traitement spécifique par métronidazole (1 g/j) ou une forme orale de vancomycine (0,5 à 2 g/j) per os est alors administré pendant 10 jours. Ces deux molécules ont une efficacité clinique comparable (en termes de guérison et de taux de rechute). En 2005, deux études publiées dans la même revue décrivaient une efficacité moindre du métronidazole dans le traitement des ICD. La première, sur 207 patients, rapporte 50% de guérison sans récurrence, contre 90% habituellement rapportés (69). La seconde rapporte que la proportion de patients dont le traitement par métronidazole a été complété ou remplacé par un traitement par vancomycine est restée stable sur la période 1991-2002 (9,6%), mais est passé à 25,7% sur la période 2003-2004 (70). Ces deux études, non contrôlées, ne remettent pas en cause les schémas thérapeutiques habituels. Une plus grande vigilance est requise pour surveiller l'évolution des patients sous métronidazole, mais cette molécule reste recommandée en première intention, compte tenu de son plus faible coût et de son moins grand risque de sélectionner des germes résistants aux glycopeptides (entérocoques, *Staphylococcus aureus*) (71;72).

Le traitement des récurrences d'ICD est parfois difficile et ne fait l'objet d'aucun consensus. Il peut faire appel à des cures répétées de métronidazole ou de vancomycine, à l'usage de doses décroissantes d'antibiotiques, voire à l'administration de probiotiques (*Saccharomyces boulardii* par exemple) (73).

Les formes sévères peuvent nécessiter un transfert en réanimation pour maintien des fonctions vitales, voire la chirurgie (colectomie) en cas de mégacolon toxique ou de perforation digestive. Cette chirurgie est souvent radicale, sans rétablissement immédiat de la continuité. Le scanner est un élément important du diagnostic d'un état pré-perforatif, alors que la coloscopie n'est pas sans risque car nécessitant une inflation gazeuse du colon.

Le traitement antibiotique des porteurs sains de *C. difficile* n'est pas recommandé car il s'avère inefficace pour éradiquer définitivement cette bactérie du tube digestif (74).

2.6 Fréquence estimée dans les établissements de santé

2.6.1 Données de la littérature

De très nombreuses études ont formellement démontré que *C. difficile* est la principale bactérie responsable de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte (74-77).

Infections

L'incidence des ICD à l'hôpital varie de 1 à 10 pour 1000 admissions (23;78-80) ; en France, peu de données sont disponibles et cette incidence est estimée entre 0,5 et 3,0 pour 10 000 journées d'hospitalisation (24). Elle dépend du type de service, de la pression antibiotique, de l'importance des contacts directs ou indirects entre patients (et donc des mesures d'isolement mises en place) et de la sensibilisation des cliniciens à prescrire une recherche de toxines de *C. difficile* chez les patients présentant une diarrhée post-antibiotique.

Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans plus de 70 % des cas (80). Elles surviennent volontiers sous forme d'épidémies, notamment dans les services à risque (réanimation, maladies infectieuses, hématologie et gériatrie) (46;52;67;81). Ces épidémies peuvent parfois aboutir à la fermeture temporaire des services. Leur survenue est souvent favorisée par une méconnaissance de l'infection, par l'identification retardée des cas groupés et par les difficultés microbiologiques à identifier l'émergence d'un clone épidémique. L'*American Society for Microbiology* (ASM) préconise donc la « règle des 3 jours », c'est-à-dire la recherche unique et systématique de *C. difficile* pour toutes les coprocultures de patients adultes prescrites au delà du 3^{ème} jour d'hospitalisation (diarrhée nosocomiale) (74;82).

Portage sain

L'acquisition nosocomiale de *C. difficile* est plus fréquente que ne l'est l'infection. Plusieurs études ont recherché *C. difficile* de manière systématique dans les selles des patients à l'admission puis régulièrement jusqu'à leur sortie. Elles ont montré qu'entre 8,5 et 21 % des patients peuvent acquérir cette bactérie au cours de leur hospitalisation. Ces proportions augmentent avec la durée de séjour des patients, et sont donc variable selon les études. Si l'acquisition reste dans deux tiers des cas asymptomatique, les porteurs sains représentent un réservoir de germes et contribuent à leur dissémination dans l'environnement (45;46;83).

2.6.2 Nombre de cas attendus d'ICD dans les établissements de santé français

Sur la base des données d'activité hospitalières françaises (source : Drees, Statistiques d'Activités des Etablissements 2004), on peut estimer que le nombre de cas d'ICD survenant chaque année dans les établissements de santé français varie entre 6 900 et 41 000, tous types de séjour confondus ; entre 400 et 3 300 ICD seraient des formes sévères. Entre 40 et 1 200 décès seraient liés chaque année à une ICD en France (Tableau 1).

Les fourchettes de ces estimations sont larges compte tenu de la variation de chaque paramètre selon les études. L'estimation du nombre de décès attendu est cohérente avec les données des statistiques de décès françaises. Entre 2000 et 2002 en France, 421 certificats mentionnaient une ICD comme cause initiale du décès, soit entre 130 et 160 décès chaque année (données CepiDC, analyse InVS en cours).

Tableau 1 : Estimation du nombre annuel de cas d'infection à *C. difficile* en France

Données de la littérature	Minimum	Maximum	Références
Incidence ICD, France (p. 10 000 patient-jours)	0,5	3,0	(24)
Colites pseudomembraneuses (%)	7,0	9,0	(23) (24)
Formes sévères (%)	7,0	18,0 *	(25)
Décès liés à l'ICD (%)	0,6	3,0	(26) (23) (24)

Données d'activité hospitalière	Références	
Journées - court séjour, France (N)	63 635 227	SAE 2004
Journées - tous types de séjour, France (N)	138 166 085	SAE 2004

Nombre de cas d'ICD attendus par an	Minimum	Maximum
Court séjour		
Cas d'ICD (n)	3 182	19 091
Colites pseudomembraneuses (n)	223	1 718
Formes sévères (n)	223	3 436
Décès liés à l'ICD (n)	19	573
Tous séjours		
Cas d'ICD (n)	6 908	41 450
Colites pseudomembraneuses (n)	484	3 730
Formes sévères (n)	484	7 461
Décès liés à l'ICD (n)	41	1 243

* : proportion de formes sévères vraisemblablement surestimée car l'étude citée en référence inclut les décès à 30 jours, quel que soit la nature du lien entre décès et infection.

3 Emergence et diffusion d'un nouveau clone épidémique

Les ICD ont connu, ces dernières années, une évolution préoccupante. En effet, ont été constatés depuis 2003 Etats-Unis et le Canada :

- une augmentation constante de l'incidence des ICD, surtout chez les patients de plus de 65 ans : dans certains hôpitaux du Québec, elle a été multipliée par 5 en 10 ans (25;84) ; aux Etats-Unis plusieurs études rétrospectives retrouvent la même tendance entre 1987 et 2003 (Figure 4) (85;86) ;
- une augmentation de la sévérité des formes cliniques d'ICD : au Québec, 18,2% de l'ensemble des patients développaient une forme compliquée en 2003 (avec choc septique et/ou perforation digestive et/ou mégacôlon toxique) (25) ;
- une augmentation de la létalité des formes cliniques d'ICD : au Québec, une étude réalisée sur la période 2003-2004 retrouve une mortalité attribuable à l'ICD de 13,0% à 30 jours, et de 16,7% à 1 an, essentiellement chez les plus de 65 ans (87). Extrapolées à l'ensemble des hôpitaux du Québec, cette étude montre qu'entre 1000 et 2 000 patients auraient pu décéder d'ICD dans cette région du Canada (88;89). Les données issues de la surveillance mise en place par l'Institut de santé publique depuis 2004 semblent confirmer ces estimations (90) ;
- une moins bonne réponse aux traitements par métronidazole (50;69).

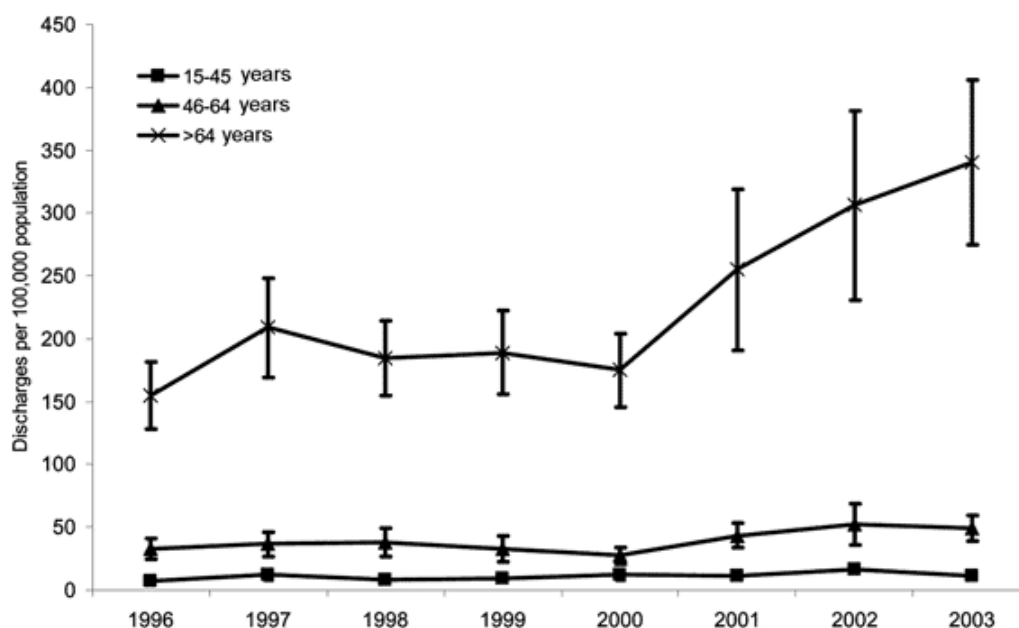


Figure 4 : Taux d'hospitalisation avec diagnostic de *C. difficile*, par classe d'âge et par année, Etats-Unis, 1996-2003 (86)

Cette évolution est liée à l'émergence et à la dissémination rapide d'un clone particulièrement virulent de *C. difficile*, qui représente désormais près des deux tiers de l'ensemble des souches isolées au Québec et 51 % dans plusieurs hôpitaux des Etats-Unis (44;61). Ce clone, maintenant bien caractérisé (cf. §2.3 p.11), est dénommé 027 en référence à son profil par PCR-ribotypage .

Le même clone a diffusé depuis 2005 en Europe et a été à l'origine d'épidémies en Belgique, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (1;91-95).

En France, certains travaux suggéraient jusque très récemment que ce clone était présent et responsable de cas sporadiques dans quelques hôpitaux (5;24). Depuis mars 2006, le clone 027 a été identifié comme responsable de deux cas groupés d'ICD signalés par deux hôpitaux du Nord de la France (6) (données InVS, non publiées). Ces deux épisodes sont maintenant contrôlés, mais prouvent que la souche 027 circule en France et que la survenue d'autres épisodes similaires est probable.

L'implantation et la diffusion de ce clone en Amérique du Nord est en partie due au retard des systèmes d'alertes(96-98), aux difficultés diagnostiques, liées notamment à la faible sensibilité des tests immuno-enzymatiques habituellement utilisés pour dépister les toxines A et B dans les selles, et à l'absence de dépistage rapide (29;30). Elles ont conduit au Québec, en Angleterre et aux Pays-Bas à un renforcement des systèmes de surveillance (93;99-106). Les méthodes de diagnostic, de surveillance ou d'investigation d'épidémies utilisées dans les établissements de santé diffèrent toutefois d'un pays à l'autre.

A ce jour, il n'existe pas de consensus national ou international pour définir les ICD ou pour le type de surveillance dont elles doivent faire l'objet. Les systèmes à mettre en place doivent tenir compte de la situation épidémiologique (locale, régionale ou nationale) et des moyens disponibles. De telles recommandations sont en cours de définition aux Etats-Unis et en Europe (2). L'InVS participe au groupe de travail de l'ECDC, et a proposé des critères de signalement des cas d'ICD sévères et des cas groupés d'ICD, afin de les détecter au plus tôt et de les maîtriser.

Cette démarche de signalement repose en France sur le décret du 26/07/2001 et la circulaire du 22/01/2004 (107;108) et doit être accompagnée par un renforcement de la capacité diagnostique des ICD par les établissements de santé, avec le soutien du Centre national de référence des Anaérobies et de quelques laboratoires qui lui seront associés.

4 Signalement, investigation et surveillance des infections à *C. difficile*

4.1 Définitions de cas

Préalable nécessaire au renforcement du signalement et de la surveillance des ICD, les définitions suivantes sont proposées. Elles ciblent la maladie et ne font pas référence à une souche particulière.

Elles sont basées sur les expériences de la Grande-Bretagne (101;102), du Québec (25;61;87;99;100) et des Etats-Unis (33).

Elles sont similaires¹ à celles, intérimaires, élaborées par un groupe de travail de l'ECDC (2) et sont susceptibles d'évoluer dans un futur proche.

Infection digestive liée à *C. difficile* (ICD)

Un patient qui réunit un ou plusieurs des critères suivants :

1. diarrhée ou mégacôlon toxique, **et** test positif pour la présence de toxine de *C. difficile* dans les selles (test immuno-enzymatique détectant la toxine A et/ou B ou test de cytotoxicité cellulaire avec neutralisation) ou culture de selles positive pour une souche toxigène ;
2. diagnostic de colite pseudomembraneuse lors d'une endoscopie digestive basse ;
3. 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.

Cette définition peut se limiter au critère 1 dans un système de surveillance à partir du laboratoire ; les tests à la recherche de *C. difficile* doivent alors être réalisés exclusivement sur des selles non moulées, c'est-à-dire prenant la forme de leur récipient. Les critères 1 à 3 peuvent être utilisés dans un système de surveillance ciblant les diarrhées nosocomiales dans les services ; on définira alors une diarrhée comme la survenue d'au moins 3 selles liquides ou prenant la forme du récipient par 24 heures.

Cette définition exclut les diarrhées liées à une autre cause (après avis du médecin responsable du patient) et les patients asymptomatiques avec un test positif pour la présence de toxine A et/ou B ou avec une culture de selles positive pour *C. difficile* (colonisation).

ICD sévère

Un patient atteint d'ICD qui réunit un ou plusieurs des critères suivants :

- si d'origine communautaire, admission dans un établissement de santé pour traitement de l'ICD ;
- admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'ICD ou de ses complications (par exemple, choc nécessitant le maintien des fonctions vitales) ;
- hyperleucocytose ($\geq 20\ 000/\text{mm}^3$) ;
- chirurgie (colectomie) pour mégacôlon, perforation ou colite réfractaire ;
- décès dans les 30 jours qui suivent le début des symptômes si l'ICD est la cause initiale ou associée du décès. L'appréciation du caractère imputable à l'ICD fera appel à une revue de mortalité associant le clinicien en charge du patient et le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène.

¹ En dehors du délai de 48h, classiquement utilisé en France pour définir le caractère nosocomial d'une infection (72h dans le document de l'ECDC).

Tout ou partie des définitions précédentes peuvent être utilisées lors de la mise en place d'une surveillance des ICD dans un établissement de santé, un service ou une population spécifique, en fonction des moyens disponibles.

Pour l'alerte et le signalement, seule la définition d'une ICD nosocomiale chez un patient hospitalisé est importante à retenir.

4.2 Critères de signalement externe

Dès à présent, afin de détecter précocement les cas d'ICD sévères liés à la souche de *C. difficile* de PCR ribotype 027, les établissements de santé français doivent donc en priorité renforcer leurs procédures de signalement, interne et externe, conformément aux textes réglementaires en vigueur (107;108).

Les critères de signalement externe suivants sont proposés. Un établissement de santé doit signaler sans délai au CClin et à la Ddass :

- **tout cas d'ICD nosocomiale sévère**, tel que défini précédemment ;
- **tout cas groupés ou épidémie d'ICD nosocomiales**, c.-à-d. toute augmentation significative de l'incidence des ICD sur une période donnée dans l'établissement ou dans un service particulier.

Pour affirmer l'épidémie, il est nécessaire de disposer de données de surveillance des ICD historiques afin d'avoir un taux de référence auquel se comparer. En l'absence de telles données, une étude rétrospective des données du laboratoire (nombre de demandes de recherche de toxines A et/ou B et résultats, nombre de cultures de *C. difficile* et résultats) pourra servir. Les données de la littérature précédemment rappelées pourront aussi être utilisées.

Des taux d'attaque, rapportant le nombre de cas d'ICD au nombre de patients admis (ou mieux, au nombre de journées d'hospitalisation sur la période), seront produits ; seuls les cas nosocomiaux, reflétant la transmission croisée dans l'établissement, doivent être pris en compte (100).

Pour une réactivité optimale, on pourra définir une épidémie comme la survenue d'au moins 2 cas d'ICD sur une période de temps définie en fonction de l'incidence habituellement observée (99). En pratique et par exemple :

- si l'incidence habituelle des ICD dans un service est de 10 cas pour 1 000 admissions ;
- si ce service admet environ 100 patients par mois, soit 1 200 par an ;
- alors le nombre de cas d'ICD attendu sur un an est 12, soit 1 cas par mois ;
- la survenue de 2 cas d'ICD ou plus en un mois est un critère d'alerte qui nécessite une investigation pour éliminer un biais et affirmer l'épidémie (vérification du nombre d'admissions sur la période, élimination d'un changement de pratique dans le diagnostic des ICD, etc.)

Les ICD sévères communautaires, a priori plus rares en l'état actuel des connaissances, ne rentrent pas dans le cadre du signalement des infections nosocomiales. Elles devront néanmoins faire l'objet d'une information à la Ddass et au Centre National de Référence des Anaérobies dans les meilleurs délais.

4.3 Conduite à tenir pour l'investigation d'une épidémie d'ICD

Les investigations à conduire face à une épidémie d'ICD s'attacheront à décrire précisément les cas et à caractériser les principaux facteurs de risques décrits précédemment.

4.3.1 Organisation

Ces investigations seront menées par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) en collaboration avec le laboratoire de microbiologie et le(s) service(s) clinique(s) concerné(s). Si nécessaire, une cellule de crise sera mise en place au sein de l'établissement.

L'EOHH et/ou le Clin pourront avoir été informés par le service clinique ou le laboratoire de microbiologie, face à une augmentation jugée anormale du nombre de diarrhées nosocomiales, de recherche de toxine A/B positive, ou plus rarement d'isolement de *C. difficile*. Après vérification du signal, des mesures de prévention génériques et immédiates seront mise en place sans attendre le résultat des investigations.

Le signalement externe, précisant le besoin éventuel d'une d'expertise extérieure, sera effectué sans attendre la fin des investigations en se référant aux critères décrits précédemment.

4.3.2 Etapes de l'investigation

Les étapes seront celles d'une investigation d'épidémie en milieu hospitalier, adaptée à la spécificité des ICD : confirmation du diagnostic, description des cas, recherche d'autres cas dans l'établissement, revue des pratiques de soins et d'hygiène et de prescription des antibiotiques. Leur ordre est indicatif et plusieurs de ces étapes peuvent être conduites en parallèle.

4.3.2.1 Confirmation du diagnostic

- confirmation du diagnostic d'ICD, en vérifiant la compatibilité des données cliniques, microbiologiques, endoscopiques et/ ou histologiques avec les définitions précédemment citées ;
- validation de son origine, nosocomiale ou communautaire ;
- vérification de sa sévérité, notamment en cas de décès ;

4.3.2.2 Recherche active d'autres cas

- recherche rétrospective d'autres cas d'ICD parmi les patients pris en charge dans le(s) service(s) concernés, à partir des données du laboratoire (recherches de toxines ou cultures de *C. difficile*) ou des services cliniques (diarrhées nosocomiales) ;
- mise en place d'une surveillance active et prospective des diarrhées nosocomiales, avec éventuellement recherche systématique de toxines de *C. difficile* dans les selles de tout patient présentant une diarrhée débutant au moins 72 heures après son admission, à l'instar des recommandations de l'*American Society for Microbiology* (82). Si possible, une information des patients sortants sera faite afin de les sensibiliser à l'apparition de signes cliniques compatibles d'ICD nécessitant de consulter.
- En cas d'épidémie, **le dépistage des patients asymptomatiques à la recherche de *C. difficile* n'est pas recommandé**. En effet, il n'a d'intérêt que s'il est suivi de mesures pour les patients dépistés positifs et s'il est facile à mettre en œuvre.

Plusieurs facteurs vont à l'encontre de ces principes de base. Tout d'abord, le traitement des porteurs asymptomatiques n'est pas recommandé car il s'avère inefficace pour éradiquer cette bactérie du tube digestif (74). Ensuite, les précautions contact ne s'appliquent qu'aux patients symptomatiques (99;114;115). Au cours de leur hospitalisation, jusqu'à 21% des patients peuvent acquérir *C. difficile*, les deux tiers restant asymptomatiques (45;46;83), et plusieurs types de souches peuvent être isolées dans un même établissement voire chez un même patient (116). La mise en œuvre d'un dépistage identifierait donc de nombreux patients porteurs, sans pouvoir vérifier (sans appel à un laboratoire expert) s'ils correspondent à un même clone. Le dépistage est donc d'une utilité et d'une faisabilité très limitées.

4.3.2.3 Description des cas

La description des cas en termes de temps, de lieu et de caractéristiques des patients pourra s'appuyer sur un questionnaire standardisé, dont un exemple est fourni en annexe I. Les données recueillies pourront être informatisées si le nombre de cas le justifie.

Cette étape sera synthétisée sous la forme d'une courbe épidémique (Figure 6), d'un tableau synoptique des cas (Figure 7), et/ou d'un schéma topographique de leur répartition par service et/ou chambre.

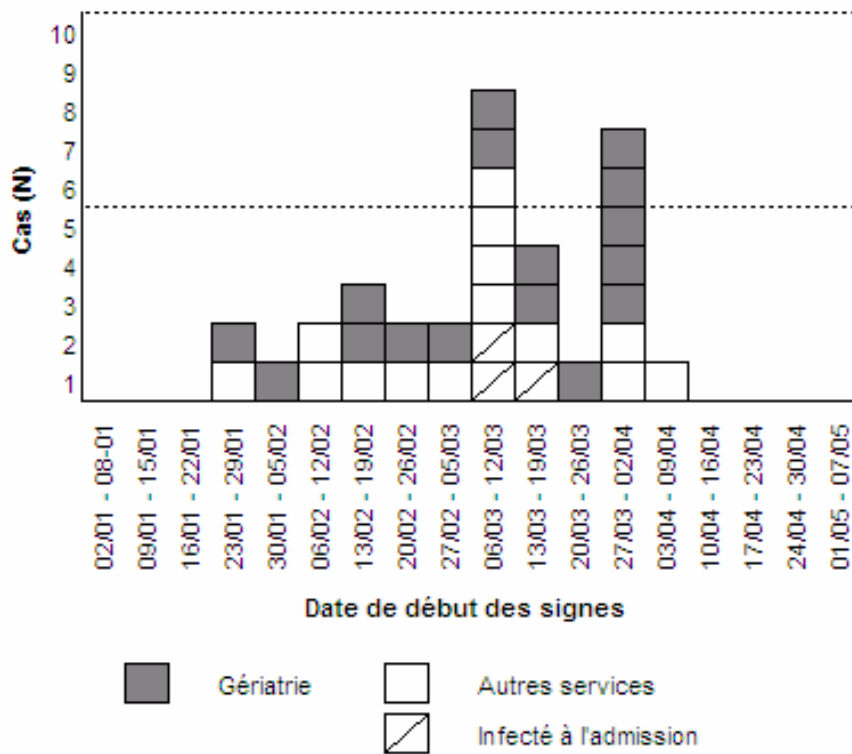


Figure 6 : exemple de courbe épidémique : répartition des cas par semaine (source : InVS)

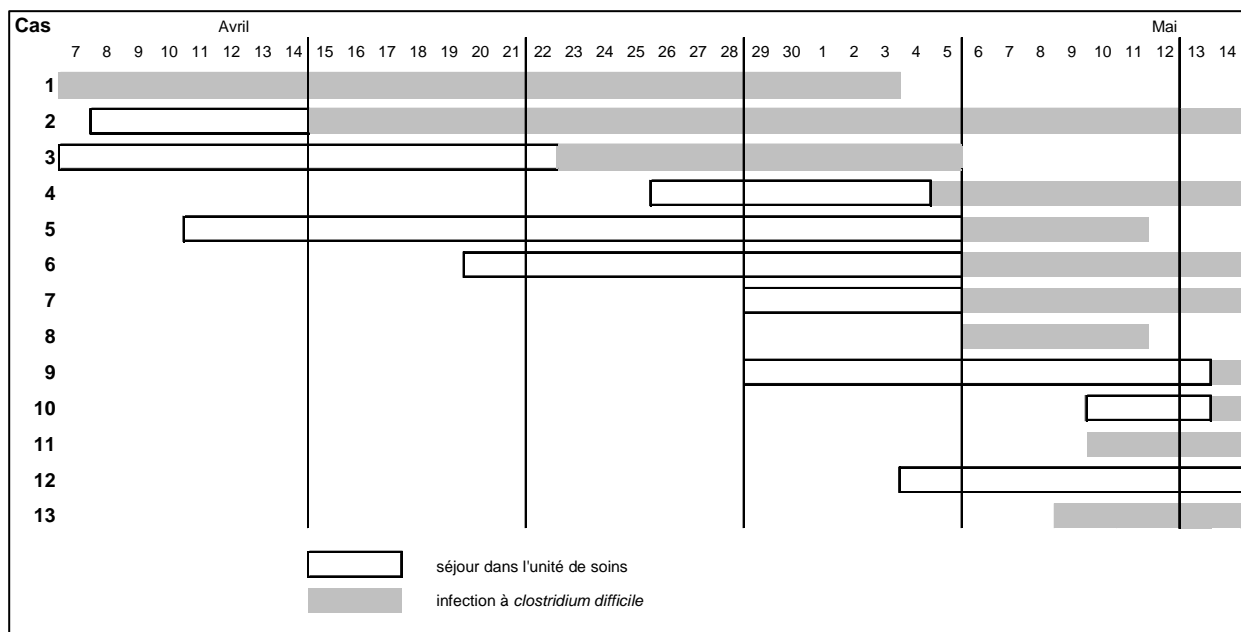


Figure 7 : diagramme de suivi des cas d'ICD dans une unité de soins en période épidémique (99)

4.3.2.4 Confirmation de l'existence d'une épidémie

En référence à des critères de temps et de lieu (service(s), établissement) précis, obtention de dénominateurs (nombre de patients admis, nombre de journées d'hospitalisation ; par semaine ou mois) afin de calculer des taux d'attaque et les comparer à des données historiques.

Ces données peuvent être obtenues auprès de l'administration de l'établissement ou de son département d'information médicale (DIM).

4.3.2.5 Expertise microbiologique des souches disponibles

Pour déterminer leur appartenance ou non au clone épidémique 027, la mise en évidence de *C. difficile* par culture des selles est nécessaire. Cette culture sera mise en place par le laboratoire dès la reconnaissance de l'épidémie, en fonction des moyens dont il dispose ; les souches isolées seront transmises au laboratoire expert pour caractérisation (cf. §7 p. 30). Cette expertise nécessite un délai d'environ 10 jours, à réception des souches par le laboratoire.

Le temps qu'un cas d'ICD fasse l'objet d'un signalement interne, et que le caractère épidémique de l'épisode ou la sévérité des cas soient repérés, justifiant ainsi un signalement externe, il est possible de dépasser les 15 jours de conservation des souches isolées en routine dans un laboratoire ou d'avoir des difficultés de relance des cultures. Il est donc conseillé aux laboratoires de conserver les souches de *C. difficile* pendant 6 mois, à -80°C (en BHI glycérolé par exemple) ;

Tout envoi de souche(s) à un laboratoire expert (cf. §7 p. 30) sera accompagné des informations suivantes :

- nom et prénom du patient ;
- date de naissance ;
- n° d'identification du prélèvement ;
- date du prélèvement ;
- lieu de prélèvement (établissement de santé et service) ;
- nom et coordonnées du biologiste référent.

A défaut de pouvoir réaliser localement une culture de selles en anaérobiose, l'établissement de santé prendra contact avec le laboratoire de microbiologie d'un établissement de santé régional (CHU ou autre) pour lui envoyer les échantillons de selles des patients concernés et aux fins de réaliser cette culture. Les selles seront conservées avant envoi à 4°C (si l'envoi peut se faire dans les 48 heures) ou congelées à -20°C (si l'envoi ne peut se faire avant 48 heures). Les souches isolées de ces cultures seront ensuite transmises au laboratoire expert.

4.3.2.6 Revue des pratiques de soins et d'hygiène

La revue des pratiques de soins et d'hygiène sera mise en œuvre par l'EOHH, avec l'appui du CClin si nécessaire. Son objectif est avant tout de mettre en évidence des pratiques pouvant être à l'origine ou ayant facilité la transmission.

Elle s'appuiera sur les référentiels existants (117) et les indications spécifiques développées ci-après (§5.2 p. 26). Elle ciblera tout particulièrement la mise en place des « précautions contacts », l'hygiène des mains et le bionettoyage des locaux. Les indications et procédures de chacune de ces mesures doivent faire l'objet de protocoles écrits, dont l'existence et l'observance seront vérifiées.

En dehors de protocoles d'études visant par exemple à démontrer l'efficacité de méthodes de désinfection, les prélèvements d'environnement systématiques ne sont pas utiles.

4.3.2.7 *Revue des pratiques d'antibiothérapie*

L'étude des pratiques d'antibiothérapie dans le(s) service(s) concernés sera conduite par les praticiens en charge de cette thématique dans l'établissement (commission du médicament, comité des anti-infectieux, référent en antibiothérapie, pharmacien ou EOHH, selon les instances ou ressources disponibles localement). Ses objectifs sont notamment de mettre en évidence des prescriptions antibiotiques ayant pu favoriser la survenue de l'épidémie.

Elle pourra s'appuyer pour commencer sur les méthodes recommandées par le « Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville » (118). Les consommations antibiotiques seront exprimées en doses définies journalières (DDJ) pour 1000 journées d'hospitalisation (indicateur standard retenu pour ce type de surveillance), étudiées de manière rétrospective pour l'année ayant précédé l'épidémie, et si possible par service.

Seront particulièrement étudiées les prescriptions des antibiotiques associés à la survenue d'ICD : clindamycine, céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération (en précisant la forme, orale ou injectable), amoxicilline-acide clavulanique, macrolides et fluoroquinolones.

Elle pourra ensuite être complétée par des audits plus ciblés sur certains types de prescription.

4.3.2.8 *Conclusion*

Au terme de cette étape descriptive et d'audit, des hypothèses pourront être formulées sur les facteurs ayant contribué à la survenue de l'épidémie ; elles pourront guider l'adaptation des mesures de contrôle déjà instituées, et celles de prévention. Deux situations sont alors à distinguer :

- les mesures déjà mises en œuvre ont permis d'enrayer l'épidémie : une surveillance renforcée sera maintenue, et tout nouveau cas pouvant être relié à l'épisode précédent sera signalé à l'EOHH ;
- la situation n'est pas maîtrisée : il faudra alors évaluer la mise en œuvre des mesures de prévention précédemment recommandées, décider de leur éventuel renforcement (réduction des admissions ou fermeture d'un service, par exemple) et approfondir les investigations. A cet effet, une enquête analytique (de type cas témoin ou cohorte rétrospective) pourra aider à mieux comprendre les déterminants de l'épidémie. Le CClin et l'InVS pourront être sollicités à cet effet.

Le diagramme en annexe II synthétise cette démarche.

4.4 **Information des patients**

Lorsqu'une personne a contracté une infection nosocomiale, le médecin en charge de cette personne doit l'en informer dans le respect du code de déontologie. La nature de l'information et les modalités de sa délivrance figurent dans le dossier médical de la personne, ainsi que, le cas échéant, la copie de la fiche de signalement (lorsque le signalement concerne le cas de plusieurs personnes, une copie de la fiche de signalement doit figurer dans le dossier médical de chacune de ces personnes).

Cette obligation d'information du patient s'impose en référence à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (119) et de l'article L.1111-2 du Code de la santé publique, et est rappelée dans la circulaire du 22/01/2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé (108).

Elle répond aux objectifs attendus de transparence dans les établissements de santé et ne peut que favoriser la compréhension et le respect, par le patient et sa famille, des mesures de prévention détaillées ci-après (§5, p. 26).

4.5 Surveillance des ICD : modalités

Deux pays seulement ont implémenté à ce jour une surveillance systématique et standardisée des ICD : le Canada (région du Québec) et la Grande-Bretagne (99;101). Ces systèmes ont été mis en place suite à la survenue de nombreuses épidémies liées au clone 027.

Au Québec, cette surveillance a été mise en place en août 2004 et avait trois objectifs : fournir des outils méthodologiques communs afin de comparer les taux d'ICD entre établissements (*benchmarking*), suivre les tendances temporelles et géographiques de ces taux, et détecter les épidémies. Les données agrégées (nombre de cas d'ICD selon leur origine, nombre de complications, nombre de journées d'hospitalisation et nombre d'admissions) des 88 hôpitaux participants sont recueillies chaque mois sur un site Internet de l'Institut de Santé Publique du Québec et donnent lieu à la production de rapports trimestriels (100). En Grande-Bretagne, une surveillance des ICD est en place depuis 2004 dans 169 hôpitaux du NHS : elle est restreinte aux patients âgés de plus de 65 ans qui présentent une diarrhée en présence ou non de facteurs de risques connus d'ICD (antibiothérapie préalable, par exemple). Les données recueillies sont aussi agrégées, recueillies chaque trimestre et donnent lieu à la production d'un rapport annuel par la *Health Protection Agency* (102).

En France, la surveillance des ICD, et plus généralement des diarrhées nosocomiales, ne fait pas partie des actions prioritaires développées à ce jour par les équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière. La mise en place de tels systèmes au niveau régional ou national est à encourager mais ne sera pas immédiate. En attendant, le signalement des infections nosocomiales permet dès à présent de mettre en place un système d'alerte efficace.

Une surveillance à partir du laboratoire est relativement simple à mettre en œuvre et sera susceptible d'encourager les bonnes pratiques de recherche de *C. difficile* (tests immuno-enzymatiques à la recherche de toxines, culture de selles pour expertise de la souche dans les formes sévères ou épidémiques, en lien avec le CNR). Elle nécessite une collaboration avec les services, afin que les prescripteurs fournissent les renseignements cliniques adéquats (forme sévère ou non). Pour la rétro-information de ces données de surveillance et leur comparaison éventuelle entre établissements (*benchmarking*) ou à des taux de référence, les taux d'ICD nosocomiales seront rapportés en nombre de cas par période de temps (mois ou trimestre) pour 1 000 admissions ou mieux, pour 10 000 journées d'hospitalisation (car la durée moyenne de séjour peut varier d'un établissement à l'autre). Les cas hospitaliers précoces (survenant dans les 48 premières heures) seront exclus. Du fait d'une fréquence non négligeable des récurrences, l'élimination des doublons est importante.

Cette surveillance sera mise en œuvre dans tout service ou établissement ayant déjà connu une épidémie. Selon la nature et le nombre de signalements internes reçus par l'EOHH et la capacité des laboratoires de microbiologie, elle ciblera en priorité les populations (services ou patients) identifiées comme à risque.

5 Prévention et contrôle

La synthèse ci-dessous a été rédigée à partir des recommandations concernant la prévention des ICD destinées aux hôpitaux de soins de suite et réadaptation (SSR) ou de longue durée publiées par la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) en 1995 et réactualisées en 2002 (114;120), de recommandations plus récentes pour les hôpitaux de court séjour publiées par l'Institut National de Santé Publique du Québec (99), et des recommandations françaises existantes (113;117). Des recommandations spécifiques des ICD sont en cours de préparation au CTINILS sous l'égide du CSHPF et seront disponibles prochainement.

5.1 Prévention des diarrhées à *C. difficile*

La prévention primaire des ICD repose avant tout sur une politique raisonnée de la prescription des antibiotiques (recommandations écrites, audits réguliers, réévaluation de l'antibiothérapie à la 48^{ème} heure, contrôle de la dispensation des antibiotiques, etc.).

De très nombreuses études (séries historiques ou études en *cross-over*) ont montré que la réduction de prescription de certains antibiotiques à risque (clindamycine, céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération, macrolides, amoxicilline+acide clavulanique, fluoroquinolones) était corrélée de manière significative à une diminution de l'incidence des ICD (53;121-123).

5.2 Prévention de la transmission croisée

La prévention de la transmission croisée repose avant tout sur un diagnostic rapide des ICD afin de mettre en place précocement des mesures d'isolement septique. Il s'agit de précautions d'hygiène complémentaires aux précautions standards : les précautions « contact ». En outre, compte-tenu de la grande résistance des spores de *C. difficile* dans l'environnement, des mesures spécifiques de désinfection sont à appliquer. Le tableau ci-après récapitule ces mesures (Tableau 1).

5.2.1 Précautions « Contact »

La mise en place de ces précautions s'accompagne d'une information du personnel soignant et des malades sur les risques de transmission manuportée de *C. difficile*. Une signalisation claire mentionnant les précautions à observer est apposée sur la porte de la chambre. Les visiteurs, le cas échéant, sont également informés des précautions qui leur sont applicables.

5.2.1.1 Isolement géographique

La prévention de la transmission croisée de *C. difficile* s'appuie sur l'isolement géographique des patients symptomatiques dans des chambres individuelles ou sur le regroupement des patients infectés dans le même secteur (*cohorting*).

5.2.1.2 Renforcement de l'hygiène des mains

Le lavage hygiénique des mains est privilégié (lavage avec une solution moussante antiseptique)(114). Il est important de savoir que les produits pour l'hygiène des mains ont une efficacité modérée sur *C. difficile* (savons doux, savons antiseptiques) voire nulle (solutions hydro-alcooliques).

Seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de la bactérie sporulée sur les mains des soignants. Une étude récente comparant l'efficacité d'un savon doux, de 2 savons antiseptiques (Hibiscrub®, Bétadine Scrub®) et d'une solution hydro-alcoolique (Sterillium®) pour le nettoyage des mains nues expérimentalement contaminées par une souche de *C. difficile* (norme EN1500) a montré que la Bétadine Scrub® était significativement meilleure que les autres savons ou que les solutions hydro-alcooliques mais ne réduisait la contamination initiale que de 2.5 log₁₀ (47).

Aucune étude ne permet aujourd'hui de suspecter que l'augmentation observée de l'incidence des ICD dans certains pays soit liée à une augmentation de l'usage des solutions hydro-alcooliques. Une étude nord-américaine récente a montré que l'incidence des ICD dans un hôpital universitaire de 500 lits était restée stable entre 2000 et 2003, malgré l'augmentation importante et régulière de la consommation des solutions hydro-alcooliques et de l'observance au lavage des mains des soignants (124). Il n'est donc pas question aujourd'hui de remettre en cause les efforts de sensibilisation des soignants à l'usage des solutions hydro-alcooliques en pratique courante. Cependant, en cas d'épidémie d'ICD, les CDC recommandent d'adapter les procédures, et de se laver les mains avec du savon et de l'eau après avoir enlevé ses gants (125).

Un usage renforcé des gants est à souligner. Au cours d'une étude prospective contrôlée, le port systématique de gants a entraîné une diminution significative de l'incidence des diarrhées à *C. difficile* (7,7 vs. 1,5 pour 1 000 patients, $p < 0,015$) (126). Le port de gants est alors recommandé dès l'entrée dans la chambre et ils sont à retirer avant de quitter la chambre. Un lavage hygiénique des mains est effectué ensuite.

5.2.1.3 Port de surblouses

Le port de surblouses à manches longues lors des contacts avec le patient ou son environnement est recommandé. Cette tenue de protection est en particulier justifiée en cas de contact direct avec le patient s'il est atteint de diarrhée, en cas de drainage, s'il est porteur d'une stomie ou incontinent. En pratique, la surblouse est mise dès l'entrée dans la chambre et retirée avant de la quitter (99).

5.2.1.4 Petit matériel de soins

Le petit matériel de soin sera de préférence à usage unique ou individualisé pour les patients porteurs (stéthoscope, flacons d'antiseptiques, etc.).

5.2.2 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 (127-129).

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^{ème} (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau pour un volume final de 5 litres) permet de réduire efficacement la contamination environnementale (130). 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 (99).

En tenant compte de ces données et des protocoles en vigueur dans l'établissement, les méthodes de désinfection de l'environnement (produit, fréquence) sont à adapter. On s'assurera de la diffusion des éventuelles modifications de méthodes et d'une définition claire des responsabilités dans le domaine de l'entretien sanitaire.

5.2.3 Levée des mesures

Les recommandations nord-américaines préconisent une levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique (114), sachant que la dissémination de *C. difficile* est alors réduite. Les recommandations québécoises préconisent la levée d'isolement 72 heures après la fin de la diarrhée (99).

Tableau 2 : Précautions complémentaires d'hygiène face à un cas de diarrhée à *C. difficile*.

	Précautions « contact »	Spécificités en cas d'ICD
Chambre individuelle	Oui (ou à défaut regroupement)	Oui (ou à défaut regroupement)
Lavage des mains	Hygiénique*	Hygiénique.* Importance de l'action mécanique du lavage. A effectuer après avoir enlevé ses gants
Gants	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre
Masque, lunettes	Standard	Standard
Surblouse	Contact avec le patient ou son environnement	Contact avec le patient ou son environnement
Linge	Standard	Standard
Petit matériel et dispositif médicaux	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables
Entretien de l'environnement		Utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif
Transport du patient	A limiter	A limiter

* : anciennement appelé antiseptique

6 Résumé et conclusions

C. difficile est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé responsable de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques. C'est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte.

Les infections à *C. difficile* (ICD) sont le plus souvent des diarrhées simples mais sont parfois aussi plus sévères, à type de colite pseudomembraneuse (CPM). Ces dernières débutent par une diarrhée liquide abondante souvent accompagnée de fièvre et de douleurs abdominales ; l'endoscopie objective des lésions de type pseudomembranes. Ses complications sont le choc septique et le mégacolon toxique avec risque de perforation. La mortalité imputable à l'ICD est d'environ 1% et peut atteindre 50% en cas de complication de CPM. L'incidence habituelle des ICD à l'hôpital est de 1 à 10 pour 1 000 admissions.

En France, les ICD sont un problème de santé publique encore mal estimé et *C. difficile* n'est pas recherché de manière systématique lors d'épisodes de diarrhée nosocomiale. Depuis 2003, une souche particulière de *C. difficile*, dite 027 en référence à son profil par PCR-ribotypage, hyperproductrice de toxines A et B, est responsable d'infections sévères et épidémiques. Cette souche a d'abord été détectée au Canada et aux Etats-Unis, puis en Grande-Bretagne, en Belgique et aux Pays-Bas. Cette évolution est préoccupante et nécessite la plus grande vigilance, notamment dans le Nord de la France, région limitrophe de deux des trois pays européens déjà touchés.

En France, la souche 027 avait déjà été isolée de manière ponctuelle dans quelques hôpitaux, en région parisienne notamment, mais n'avait jamais été responsable d'épidémies jusqu'en mars 2006, date à laquelle l'InVS recevait un signalement de cas groupés d'ICD, caractérisé après expertise comme lié à une souche de type 027. La souche 027 circule donc aujourd'hui en France, et l'identification prochaine d'autres épisodes similaires est probable. Un renforcement de la vigilance des établissements de santé est dès maintenant nécessaire pour les contrôler précocement. Il s'organise en France dans le cadre du Raisin, partenariat entre l'InVS et les CClin à l'initiative de ce document.

C. difficile doit être recherché chez tout patient présentant une diarrhée nosocomiale d'étiologie non évidente ; des tests immuno-enzymatiques à la recherche de toxine A/B dans les selles sont disponibles dans tout laboratoire. Toute forme sévère ou épidémique d'ICD peut être liée à une souche de type 027, et rentre dans le cadre d'un signalement externe (critère 1a) au CClin et à la Ddass ; la culture de selles doit être promue pour permettre une caractérisation des souches.

L'investigation de l'épisode, en lien avec le CClin si nécessaire, permettra d'adapter les mesures de contrôle et de décider d'un envoi de souches à un laboratoire expert. Les techniques de typage (toxintypage, PCR-ribotypage, etc.) ne sont maîtrisées que par un nombre limité de laboratoires en France. Avec le CNR Anaérobies, l'InVS s'emploie à les organiser en réseau afin de mettre cette expertise à disposition des établissements de santé.

La prévention des ICD repose d'abord sur une politique de bon usage des antibiotiques. Celle de leur transmission croisée repose sur un diagnostic rapide pour mettre en place précocement des mesures de contrôle. Pour les patients symptomatiques, et seulement pour ces patients, ces mesures s'appuient sur l'application des précautions contact (isolement géographique ou regroupement, renforcement de l'hygiène des mains, usage de gants et de surblouses, utilisation de matériel dédié). Il est recommandé de les lever 48 heures après la fin de la diarrhée. Pour l'hygiène des mains, seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer les spores des mains des soignants et les CDC recommandent, en cas d'épidémie, de se laver les mains avec du savon et de l'eau après avoir enlevé ses gants. Hors épidémie, les protocoles habituels de l'établissement concernant l'hygiène des mains ne doivent pas être modifiés. Enfin, une désinfection quotidienne à l'aide d'hypochlorite de sodium permet de réduire efficacement la contamination environnementale.

En quelques mots : investiguer tout cas de diarrhée nosocomiale à la recherche de *C. difficile* en l'absence d'une autre étiologie évidente. Si l'infection à *C. difficile* est confirmée et correspond à une forme sévère ou survient dans un contexte épidémique, signaler l'épisode au CClin et à la Ddass, promouvoir la culture des selles pour expertise ultérieure de la (des) souche(s), mettre en place les mesures de contrôle adaptées et instituer une surveillance des ICD pour évaluer leur efficacité.

7 Pour obtenir des conseils ou de l'aide

Le signalement externe au CClin et à la Ddass est un moyen simple pour obtenir une aide dans l'investigation et la gestion d'un ou plusieurs cas d'ICD. Le CClin concerné et son antenne régionale pourront assister l'établissement à distance ou se déplacer sur place si nécessaire.

Pour plus d'information, contactez votre CClin :

- CClin Est (Nancy)	03 83 15 34 73	http://www.cclin-est.org
- CClin Ouest (Rennes)	02 99 87 35 30	http://www.cclinouest.com
- CClin Paris-Nord (Paris)	01 40 46 42 10	http://www.cclinparisnord.org
- CClin Sud-Est (Lyon)	04 78 86 19 71	http://cclin-sudest.chu-lyon.fr
- CClin Sud-Ouest (Bordeaux)	05 56 79 60 58	http://www.cclin-sudouest.com

Le signalement d'un ou plusieurs cas d'ICD ne doit pas attendre le résultat d'une expertise des souches. L'intérêt d'une telle expertise est à discuter avec le microbiologiste de l'établissement, en lien avec le CClin et/ou l'InVS. Elle repose sur un réseau de laboratoires experts coordonnés par le Centre National de Références (CNR) des Anaérobies (Institut Pasteur, Paris).

Ce réseau est en cours de structuration. Pour plus d'information, contactez votre CClin, le CNR Anaérobies (Institut Pasteur, Paris, Tel : 01 45 68 83 10)² ou l'InVS (Département des Maladies Infectieuses, Unité Infections Nosocomiales et Résistance aux Antibiotiques, Tel : 01 41 79 67 96).

L'InVS centralise les signalements d'ICD au niveau national, les confronte aux données du CNR, et assure un soutien de seconde ligne, après le CClin, aux établissements de santé lors d'investigations.

Un bilan des signalements d'ICD sera régulièrement disponible via le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin) accessible par Internet à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/raisin/> (rubrique « Alerte »).

² Liste des CNR avec coordonnées disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/cnr/>
Site du CNR Anaérobies : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/anaer-index.html>

8 Références

- (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) European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). 027 *Clostridium difficile* - An emerging epidemic in European Health Care? Background paper available for public consultation. Stockholm, Sweden: European Center for Disease Prevention and Control (ECDC); 2006. http://www.ecdc.eu.int/documents/pdf/Ci_dif_v2.pdf
- (3) Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2003 Oct;9(10):989-96.
- (4) Gariazzo B, Barbut F, Lalande V, Luiuz R, Burghoffer B, Petit JC. Caractéristiques cliniques et moléculaires des infections digestives à *Clostridium difficile* : évolution entre 2000 et 2004. 2005.
- (5) Boulrier A, Marchandin H, Decre D, Campos J, Devine R, Jean-Pierre H. Distribution of toxinotypes and detection of binary toxin in 199 *Clostridium difficile* strains at the University Hospital of Montpellier, France. Nice, France 2006.
- (6) Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Pujol I, Carbonne A, Barbut F, et al. First cluster of *C. difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report. *Eurosurveillance Weekly* 2006 May 4;11(5):060504. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp#1>
- (7) Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001 Aug;7(8):405-10.
- (8) Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002 Jan 31;346(5):334-9.
- (9) Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988 Jan;1(1):1-18.
- (10) Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998 May;41 Suppl C:13-9.:13-9.
- (11) 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.
- (12) Borriello SP, Davies HA, Kamiya S, Reed PJ, Seddon S. Virulence factors of *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 1990 Jan;12 Suppl 2:S185-91.:S185-S191.
- (13) Poxton IR, McCoubrey J, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2001 Aug;7(8):421-7.
- (14) Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005 Apr;18(2):247-63.
- (15) Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*--associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998 May;26(5):1027-34.
- (16) Rupnik M, Avesani V, Janc M, von Eichel-Streiber C, Delmee M. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates. *J Clin Microbiol* 1998 Aug;36(8):2240-7.
- (17) Rupnik M, Braun V, Soehn F, Janc M, Hofstetter M, Laufenberg-Feldmann R, et al. Characterization of polymorphisms in the toxin A and B genes of *Clostridium difficile*. *FEMS Microbiol Lett* 1997 Mar 15;148(2):197-202.
- (18) Spigaglia P, Mastrantonio P. Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2002 Sep;40(9):3470-5.
- (19) Dupuy B, Sonenshein AL. Regulated transcription of *Clostridium difficile* toxin genes. *Mol Microbiol* 1998 Jan;27(1):107-20.
- (20) Savidge TC, Pan WH, Newman P, O'Brien M, Anton PM, Pothoulakis C. *Clostridium difficile* toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine. *Gastroenterology* 2003 Aug;125(2):413-20.
- (21) 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.
- (22) Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994 Jan 27;330(4):257-62.
- (23) 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 Jun;15(6):371-81.
- (24) Barbut F, Gariazzo B, Bonnet L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a five year (2000-2004) retrospective study. 2006 (soumis pour publication)
- (25) 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.
- (26) Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Mar;23(3):137-40.
- (27) Office for National Statistics. Deaths involving *Clostridium difficile*: England and Wales, 1999-2004. London: Crown; 2006 May 26.
- (28) Dyer O. English trusts fail to follow guidance on infection control. *BMJ* 2006 Jan 7;332(7532):10-e.

- (29) 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.
- (30) van den Berg RJ, Brijnesteijn van Coppentraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van d, V, Kuijper EJ. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2005 Oct;43(10):5338-40.
- (31) Riley TV, Cooper M, Bell B, Golledge CL. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1995 Jun;20 Suppl 2:S263-5.:S263-S265.
- (32) 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.
- (33) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Dec 2;54(47):1201-5.
- (34) 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.
- (35) Lalande V, Barbut F, Petit JC. Diagnostic microbiologique des infections à *Clostridium difficile*. *Revue Française des Laboratoires* 2004;368:57-63.
- (36) Kuijper EJ, de WJ, Kato H, Kato N, van Dam AP, van d, V, 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 Aug;20(8):528-34.
- (37) Pituch H, van den BN, van LW, van BA, Martirosian G, Obuch-Woszczatynski P, et al. Clonal dissemination of a toxin-A-negative/toxin-B-positive *Clostridium difficile* strain from patients with antibiotic-associated diarrhea in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2001 Aug;7(8):442-6.
- (38) Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, Thien HV, Grimprel E, Petit JC. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002 Jun;40(6):2079-83.
- (39) Belanger SD, Boissinot M, Clairoux N, Picard FJ, Bergeron MG. Rapid detection of *Clostridium difficile* in feces by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2003 Feb;41(2):730-4.
- (40) Barbut F, Lalande V, Daprey G, Cohen P, Marle N, Burghoffer B, et al. Usefulness of simultaneous detection of toxin A and glutamate dehydrogenase for the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Jun;19(6):481-4.
- (41) Lemee L, Dhalluin A, Testelin S, Matrat MA, Maillard K, Lemeland JF, et al. Multiplex PCR targeting *tpi* (triose phosphate isomerase), *tcdA* (Toxin A), and *tcdB* (Toxin B) genes for toxigenic culture of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2004 Dec;42(12):5710-4.
- (42) 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.
- (43) Stubbs SL, Brazier JS, O'Neill GL, Duerden BI. PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* 1999 Feb;37(2):461-3.
- (44) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2433-41.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996 Jan;100(1):32-40.
- (49) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998 Sep;40(1):1-15.
- (50) 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.
- (51) 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 Sep;162(3):678-84.
- (52) Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E. Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1994 May;27(1):1-15.
- (53) Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998 Jun 15;128(12 Pt 1):989-95.
- (54) Thomas C, Riley TV. Restriction of third generation cephalosporin use reduces the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *Commun Dis Intell* 2003;27 Suppl:S28-31.:S28-S31.

- (55) Eriksson S, Aronsson B. [The Norrköping study. Cephalosporins are often the implicating factors in *Clostridium difficile* infections]. *Lakartidningen* 1991 Oct 9;88(41):3374, 3377, 3379.
- (56) Shek FW, Stacey BS, Rendell J, Hellier MD, Hanson PJ. The rise of *Clostridium difficile*: the effect of length of stay, patient age and antibiotic use. *J Hosp Infect* 2000 Jul;45(3):235-7.
- (57) Mitchell DK, Van R, Mason EH, Norris DM, Pickering LK. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Jun;15(6):514-9.
- (58) Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery HK, Johnson TM, Killgore G, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004 Mar 1;38(5):640-5.
- (59) Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 Mar;26(3):273-80.
- (60) Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, MacKinlay S, Brown A, Donaldson K, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004 Jul;54(1):168-72.
- (61) Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2442-9.
- (62) McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003 Jun;9(6):730-3.
- (63) Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 1;41(9):1254-60.
- (64) Chow AW, Cheng N, Bartlett KH. In vitro susceptibility of *Clostridium difficile* to new beta-lactam and quinolone antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1985 Dec;28(6):842-4.
- (65) Alonso R, Pelaez T, Gonzalez-Abad MJ, Alcalá L, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, et al. In vitro activity of new quinolones against *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2001 Feb;47(2):195-7.
- (66) Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990 Jun;11(6):283-90.
- (67) Talon D, Bailly P, Delmee M, Thouverez M, Mulin B, Iehl-Robert 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 Nov;14(11):987-93.
- (68) Watanakunakorn PW, Watanakunakorn C, Hazy J. Risk factors associated with *Clostridium difficile* diarrhea in hospitalized adult patients: a case-control study--sucralfate ingestion is not a negative risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 Apr;17(4):232-5.
- (69) Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1586-90.
- (70) Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1591-7.
- (71) Gerding DN. Metronidazole for *Clostridium difficile*-associated disease: is it okay for mom? *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1598-600.
- (72) Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep;5(9):549-57.
- (73) Surawicz CM. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov;1(1):32-8.
- (74) 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.
- (75) 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 Apr;14(4):346-9.
- (76) Brady MT, Pacini DL, Budde CT, Connell MJ. Diagnostic studies of nosocomial diarrhea in children: assessing their use and value. *Am J Infect Control* 1989 Apr;17(2):77-82.
- (77) Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990 Feb 16;263(7):979-82.
- (78) Alfa MJ, Du T, Beda G. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches. *J Clin Microbiol* 1998 Jul;36(7):2076-80.
- (79) Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990 Jul 14;336(8707):97-100.
- (80) Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pornull K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol* 2003 Sep;41(9):4031-7.

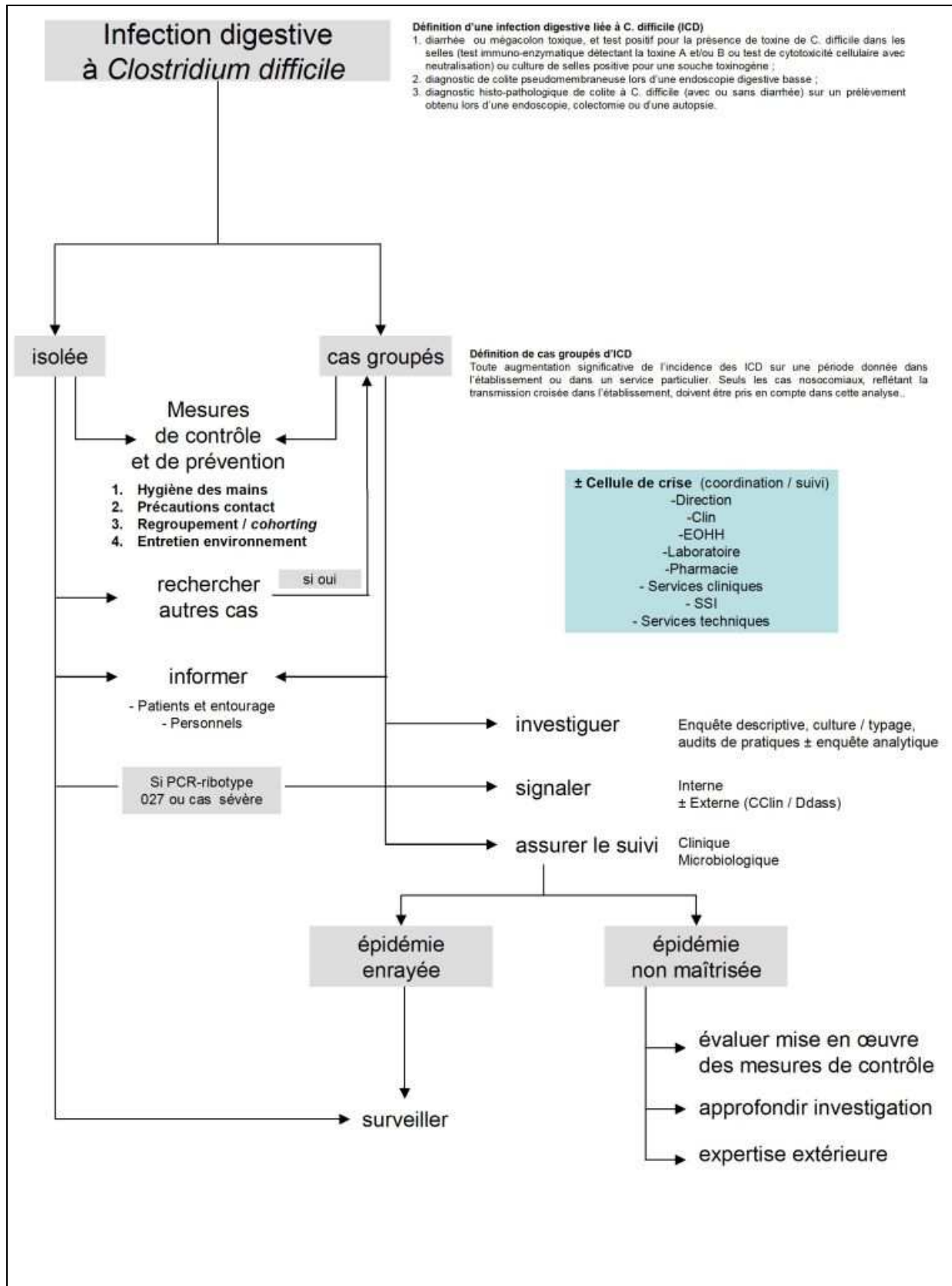
- (81) Barbut F, Mario N, Meyohas MC, Binet D, Frottier J, Petit JC. Investigation of a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea among AIDS patients by random amplified polymorphic DNA (RAPD) assay. *J Hosp Infect* 1994 Mar;26(3):181-9.
- (82) Sack RB, Tilton RC, Weissfeld AS, Rubin SJ. Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea. In: Rubin SJ, editor. *Cumitech* 12. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1980.
- (83) Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994 Feb;18(2):181-7.
- (84) Loo VG, Libman MD, Miller MA, Bourgault AM, Frenette CH, Kelly M, et al. *Clostridium difficile*: a formidable foe. *CMAJ* 2004 Jul 6;171(1):47-8.
- (85) Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004 May 1;189(9):1585-9.
- (86) McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006 Mar;12(3):409-15.
- (87) Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005 Oct 25;173(9):1037-42.
- (88) Eggertson L. *C. difficile* may have killed 2000 in Quebec: study. *CMAJ* 2005 Oct 25;173(9):1020-1.
- (89) Eggertson L. Quebec's official numbers: 409 *C. difficile* deaths. *CMAJ* 2005 Nov 22;173(11):1308.
- (90) Eggertson L. Quebec strain of *C. difficile* in 7 provinces. *CMAJ* 2006 Feb 28;174(5):607-8.
- (91) Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypervirulent strains in Canada and the US. *Eurosurveillance Weekly* 2005 Jun 30;10(6):050630. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630.asp#2>
- (92) van Steenberghe J, Debast S, van Kregten E, van den Berg RJ, Notermans DW, Kuijper EJ. Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in *C. difficile*-associated diarrhoea. *Eurosurveillance Weekly* 2005 Jul 14;10(7):050714. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp#1>
- (93) van den Hof S, van der Kooi T, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Notermans DW. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 outbreaks in the Netherlands: recent surveillance data indicate that outbreaks are not easily controlled but interhospital transmission is limited. *Eurosurveillance Weekly* 2006 Jan 26;11(1):060126. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060126.asp#2>
- (94) Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S, Visser CE, Veenendaal D, Troelstra A, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006 May;12(5):827-30.
- (95) Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg RJ, Kuijper EJ. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Eurosurveillance Weekly* 2005 Oct 20;10(10):051020. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp#4>
- (96) Valiquette L, Low DE, Pepin J, McGeer A. *Clostridium difficile* infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* 2004 Jul 6;171(1):27-9.
- (97) Eggertson L, Sibbald B. Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* 2004 Jul 6;171(1):19-21.
- (98) Eggertson L, Sibbald B. Need for national surveillance for hospital infections. *CMAJ* 2004 Jul 6;171(1):22.
- (99) 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>
- (100) Gilca R, Fortin E, Hubert B, Frenette C, Gourdeau M. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec - Bilan du 21 août 2005 au 10 décembre 2005. Institut national de santé publique du Québec; 2006 Mar 21. <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/470-BilanCdiffficile-21aout2005-10decembre2005.pdf>
- (101) National *Clostridium difficile* Standards Group. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004 Feb;56 Suppl 1:1-38.:1-38. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/clostridium_difficile/FINALCdifffreport.pdf
- (102) Health Protection Agency (HPA). Results of the first year of mandatory *Clostridium difficile* reporting: January to December 2004. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2005 Aug 25;15(34):1-3.
- (103) Health Protection Agency (HPA). Voluntary Reporting of *Clostridium difficile*, England, Wales, and Northern Ireland: 2004. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2005 May 19;15(20).
- (104) Health Protection Agency (HPA). Voluntary Reporting of *Clostridium difficile*, England, Wales, and Northern Ireland: 2003. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2005 Feb 17;15(7).
- (105) Health Protection Agency (HPA). *Clostridium difficile*: England, Wales, Northern Ireland: 2000 to 2002. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2003 Oct 2;13(40).
- (106) Notermans DW, van Kregten E, Speelman P, Kuijper EJ. Maatregelen bij een epidemische verheffing in een ziekenhuis door *Clostridium difficile* ribotype 027 - toxinotype III. 2005. <http://www.nvmm.nl/>
- (107) 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 (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), (2001). <http://nosobase.chulyon.fr/legislation/signalement/de260701.htm>

- (108) 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, (2004). <http://nosobase.chulyon.fr/legislation/signalement/Ci220104.pdf>
- (109) 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 Mar 15;42(6):758-64.
- (110) Johnson S, Adelman A, Clabots CR, Peterson LR, Gerding DN. Recurrences of Clostridium difficile diarrhea not caused by the original infecting organism. J Infect Dis 1989 Feb;159(2):340-3.
- (111) O'Neill GL, Beaman MH, Riley TV. Relapse versus reinfection with Clostridium difficile. Epidemiol Infect 1991 Dec;107(3):627-35.
- (112) Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in Clostridium difficile infection--relapse or reinfection? J Hosp Infect 1998 Feb;38(2):93-100.
- (113) Comité technique national des infections nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2ème édition. Ministère de l'Emploi et des Solidarités, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale; 1999. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html>
- (114) Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, Crossley K, Nicolle LE. Clostridium difficile in long-term-care facilities for the elderly. Infect Control Hosp Epidemiol 2002 Nov;23(11):696-703.
- (115) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clostridium difficile -- Information for healthcare providers. 2005 Jul 22. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_CdiffFAQ_HCP.html
- (116) van den Berg RJ, Ameen HA, Furusawa T, Claas EC, van d, V, Kuijper EJ. Coexistence of multiple PCR-ribotype strains of Clostridium difficile in faecal samples limits epidemiological studies. J Med Microbiol 2005 Feb;54(Pt 2):173-9.
- (117) Comité technique national des infections nosocomiales, Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations d'isolement septique en établissement de soins. Ministère de l'Emploi et des Solidarités, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale; 1998. <http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/isolement/isolementMin.pdf>
- (118) Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville, (2006). http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/calcul_antibiotiques/sommaire.htm
- (119) Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, (2002). <http://nosobase.chu-lyon.fr/legislation/patient/loi040302.pdf>
- (120) Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J, Jr. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995 Aug;16(8):459-77.
- (121) 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 Sep;24(9):699-706.
- (122) Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. J Hosp Infect 2003 Jun;54(2):104-8.
- (123) Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea by restricting clindamycin use. Ann Intern Med 1994 Feb 15;120(4):272-7.
- (124) Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of Association Between the Increased Incidence of Clostridium difficile-Associated Disease and the Increasing Use of Alcohol-Based Hand Rubs. Infect Control Hosp Epidemiol 2006 May;27(5):479-83.
- (125) Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Infect Control Hosp Epidemiol 2002 Dec;23(12 Suppl):S3-40.
- (126) Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. Am J Med 1990 Feb;88(2):137-40.
- (127) 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.
- (128) 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.
- (129) 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.
- (130) Société Française d'Hygiène Hospitalière. Avis sur l'utilisation de l'eau de Javel dans les établissements de soins. 2006 (à paraître). <http://www.sfh.net/>

Annexe I : Questionnaire descriptif

<p>RAISIN 2006</p> <p>Questionnaire descriptif <i>Clostridium difficile</i> (v6)</p>	<p>Etablissement :</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>N° cas []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p> <p>✂ à découper et conserver par l'EOH</p>
<p>Informations patient</p> <p>N° cas : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[] (année + n° séquentiel)</p> <p>Age révolu : [] (années) Sexe : [] (1 = homme, 2 = femme)</p> <p>Service lors du diagnostic : []</p>	
<p>Informations cliniques</p> <p>Date de début des signes : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[] Récidive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Service lors du début des signes : []</p> <p>Diarrhée <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Nb selles / j [] Fièvre (>38°C) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Douleurs abdominales <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Iléus <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Hyperleucocytose >20 000 <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Diagnostic endoscopique de colite pseudomembraneuse <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Diagnostic histopathologie de colite à <i>C. difficile</i> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Traitement : Vancomycine <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> voie orale <input type="checkbox"/> voie parentérale</p> <p> Métrnidazole <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> voie orale <input type="checkbox"/> voie parentérale</p> <p> Chirurgie (colectomie par ex) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Evolution : <input type="checkbox"/> Favorable Classification: <input type="checkbox"/> cas simple <input type="checkbox"/> cas sévère</p> <p> <input type="checkbox"/> Transfert en réanimation pour ICD</p> <p> <input type="checkbox"/> Décès lié dans les 30 jours</p> <p> <input type="checkbox"/> Inconnue</p>	
<p>Informations microbiologiques</p> <p>Recherche toxine A/B (test EIA) <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> non effectuée Date : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p> <p>Recherche toxine B (test de cytotoxicité) <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> non effectuée Date : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p> <p>Culture de selles <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> non effectuée Date : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p> <p>Si souche isolée</p> <p>Référence : _____ Antibiogramme joint <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Envoi laboratoire expert : <input type="checkbox"/> oui, date : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[] <input type="checkbox"/> non</p> <p>Résistance (si connue) : <input type="checkbox"/> Levo/Moxifo/Gatifloxacine <input type="checkbox"/> Erythromycine</p> <p>Toxinotype (si connu) : _____ PCR ribotypage (si connu) : _____</p>	
<p>Informations séjour</p> <p>Date d'admission : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[] Service d'admission []</p> <p>Mode : <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Transfert, préciser d'où []</p> <p>Date de sortie : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p> <p>Mode : <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Transfert, préciser vers [] <input type="checkbox"/> Décès</p> <p>Origine infection : <input type="checkbox"/> Nosocomiale acquise <input type="checkbox"/> Nosocomiale importée <input type="checkbox"/> Communautaire <input type="checkbox"/> Inconnue</p>	
<p>Antécédents et facteurs de risque, dans les 30 jours précédant la date de début des signes</p> <p>Antibiothérapie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui : <input type="checkbox"/> C2G, <input type="checkbox"/> C3G, <input type="checkbox"/> Amoxicilline-acide clavulanique, <input type="checkbox"/> Clindamycine <input type="checkbox"/> Fluoroquinolone</p> <p> <input type="checkbox"/> Autre(s), préciser []</p> <p>Laxatifs, antidiarrhéiques, lavements <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Chirurgie gastro-intestinale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Préparation colique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Chimiothérapie anti cancéreuse <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Proximité avec patient porteur <i>C. difficile</i> : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, même service <input type="checkbox"/> oui, même chambre</p>	
<p>Commentaires</p> <p> </p> <p> </p> <p> </p>	
<p>Signalement externe : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : date du signalement : []-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]-[]</p>	
<p>InVS/Raisin 22/05/2006 qes_c_difficile_v6.doc</p>	

Annexe II – Investigation d'un ou plusieurs cas d'ICD



Notes
