

Infections digestives liées à *Clostridium difficile* de type 027, France, janvier à septembre 2006

Bilan au 26/09/2006

Sources : InVS, CClin Nord, Ddass 59, Ddass 62, Cire Nord, réseau de laboratoires experts du CNR Anaérobies (1), laboratoires et équipes opérationnelles d'hygiène des établissements concernés.

(1) Laboratoire de bactériologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris) ; Laboratoire de bactériologie, CHU (Rouen) ; Laboratoire de bactériologie, Hôpital Central (Nancy) ; Laboratoire de bactériologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve (Montpellier) ; Laboratoire de bactériologie, Hôpital de l'Archet (Nice).

Clostridium difficile est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé responsable de 15 à 25 % des diarrhées survenant après la prise d'antibiotiques et de plus de 95 % des cas de colites pseudomembraneuses (CPM). C'est ainsi la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte.

La survenue d'une infection digestive liée à *C. difficile* (ICD) est le plus souvent induite par une antibiothérapie car celle-ci facilite l'implantation de la bactérie dans le tube digestif et la sécrétion de deux toxines (A et B) responsables des symptômes. Les ICD sont classées en deux groupes distincts : les diarrhées simples post-antibiotiques, en général modérées et sans signes généraux, et la CPM, plus bruyante. Celle-ci débute par une diarrhée liquide abondante, souvent accompagnée de fièvre et de douleurs abdominales. 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 le décès.

La contamination par *C. difficile* a lieu par voie féco-orale et sa transmission de personne à personne s'effectue directement par manuportage ou à partir d'un environnement contaminé. Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont acquises lors de l'hospitalisation dans plus de 70 % des cas. Elles surviennent volontiers sous forme d'épidémies, notamment dans les services de réanimation, de maladies infectieuses, d'hématologie et de gériatrie. L'incidence des ICD à l'hôpital varie de 1 à 10 pour 1 000 admissions. La mortalité imputable à l'ICD varie de 0,6 à 1,5 % mais peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications de CPM [1].

Alerte

Depuis 2003, une souche particulière de *C. difficile*, dite « 027 », est responsable d'infections nosocomiales sévères et épidémiques. D'abord détectée au Canada et aux Etats-Unis, elle a été impliquée plus récemment dans des épidémies hospitalières en Grande-Bretagne, en Belgique et aux Pays-Bas. L'émergence de cette souche s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des ICD dans ces pays [2-5]. En France, où elle avait déjà été isolée de manière ponctuelle dans quelques hôpitaux, elle n'avait pas été identifiée comme responsable d'épidémie avant 2006.

Cette émergence à l'étranger a conduit l'Institut de veille sanitaire (InVS) à plusieurs actions depuis janvier 2006 : sensibilisation des réseaux de signalement via les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) ; information de la Direction générale de la santé (DGS) et saisine du Comité technique des infections nosocomiales et des Infections liées aux soins (CTINILS) ; rédaction de recommandations pour le diagnostic, l'investigation, la surveillance, la prévention et le contrôle des ICD, diffusées aux établissements de santé dans le cadre du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) [1] ; organisation d'un réseau de laboratoires experts autour du Centre national de référence (CNR) des Anaérobies ; et collaboration avec le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) [6].

Situation épidémiologique au 26 septembre 2006

En mars 2006, l'InVS recevait le signalement [7] de cas groupés d'ICD dans un établissement de santé du nord de la France (hôpital A). Cet épisode a concerné 41 cas d'infection entre janvier et mai 2006, dont 31 nosocomiales acquises dans l'établissement, principalement dans un service de gériatrie (n=16) et de soins de

suite et réadaptation (n=9). Les souches responsables ont été caractérisées pour 22 patients : 16 étaient de type 027 [8, 9].

Depuis mars 2006, 21 établissements de santé et 2 maisons de retraite du Nord – Pas de Calais ont signalé un ou plusieurs cas d'ICD. De 2001 à 2005, 2 établissements de santé seulement avaient signalé des cas similaires dans cette région.

Au 26 septembre 2006, ces 23 épisodes concernent un total de 291 patients infectés depuis janvier 2006 (299 cas dont 8 doublons correspondant à des patients transférés d'un établissement à l'autre) ; 291 (97 %) des 299 cas sont recensés en établissements de santé et 8 (3 %) en maisons de retraite. Deux établissements (A, C) totalisent 150 (50 %) des 299 cas recensés.

Tous les cas d'ICD diagnostiqués dans un établissement de santé ne sont pas nosocomiaux (acquis à l'hôpital). La détermination de l'origine de chaque cas répond à des critères précis, basés sur les antécédents du patient, la date de son hospitalisation et la date de début de l'infection [1]. L'efficacité des mesures de prévention et de contrôle mises en œuvre dans un établissement s'apprécie au regard des seuls cas nosocomiaux acquis. Sur les 291 cas recensés en établissements de santé, et selon les données communiquées au CCLin et à l'InVS au 26 septembre :

- 223 (77 %) sont des cas nosocomiaux acquis dans l'établissement de santé qui a signalé ;
- 12 (4 %) sont des cas nosocomiaux importés d'un autre établissement de santé ;
- 42 (14 %) sont des cas d'origine communautaire (survenus à domicile ou en maison de retraite) ;
- 14 (5 %) sont des cas d'origine indéterminée (investigations en cours).

Cette distribution des cas selon leur origine est conforme aux données de la littérature.

Les 291 patients infectés sont souvent âgés (âge médian : 81 ans à l'hôpital A, 82 ans à l'hôpital C) et hospitalisés en service de court-séjour (médecine, gériatrie, plus rarement chirurgie) ou de soins de suite et réadaptation ; 87 (30 %) sont décédés et pour 19 (7 %) patients le décès a été considéré par les cliniciens comme au moins partiellement imputable à l'infection.

La présence de la souche 027 a été retrouvée dans 17 des 23 épisodes signalés. Le diagnostic d'ICD se faisant toutefois par recherche des toxines A et B dans les selles des patients symptomatiques, la culture des selles n'est pas systématique. Sur 144 souches isolées lors de ces 23 épisodes et expertisées par les laboratoires du CNR, 99 (69 %) sont de type 027.

Hors Nord-Pas-de-Calais en 2006, 22 établissements de santé ont signalé un ou plusieurs cas d'ICD ; 14 ont transmis des souches pour expertise aux laboratoires du CNR : aucune souche 027 n'a été identifiée.

Evolution de la situation depuis le bilan du 19 septembre 2006

Dans le Nord-Pas-de-Calais, depuis le dernier bilan publié, 13 nouveaux patients infectés ont été identifiés ainsi que 2 décès considérés comme au moins partiellement imputables à l'infection ; les investigations sont toujours en cours.

Les établissements suivants ont signalé de nouveaux cas : A (+5), C (+1), I (+2), N (+1) et R (+1). Pour l'établissement A, les 5 cas sont nosocomiaux acquis et survenus entre juillet et septembre. Enfin, deux nouveaux établissements (V, W) ont signalé chacun un cas isolé d'ICD, sans cas secondaire (il ne s'agit pas d'une situation épidémique).

Sur les 23 épisodes recensés, 12 correspondent à des situations épidémiques (existence d'une transmission croisée entre patients) ; 9 d'entre elles sont encore considérées comme actives (au moins un nouveau cas ayant été signalé depuis moins d'un mois). Les épisodes les plus récents sont de moindre ampleur, ce qui atteste de

leur reconnaissance plus précoce. La reprise de l'épidémie dans l'établissement A montre toutefois que les établissements de santé doivent rester vigilants.

Maitrise et prévention

Chaque épisode a fait l'objet de mesures de maitrise et de prévention mises en œuvre par les équipes d'hygiène avec le soutien du CCLin Nord et des tutelles locales. Ces mesures sont basées sur les recommandations diffusées par le Raisin en mai 2006 [1].

La maitrise des ICD repose sur un diagnostic rapide des patients symptomatiques, l'application des précautions contact (isolement des patients, renforcement de l'hygiène des mains, usage de gants et de surblouses, utilisation de matériel dédié), un bionettoyage renforcé et le signalement de l'état infectieux du patient avant tout transfert vers un autre établissement. Il est recommandé d'investiguer tout cas de diarrhée nosocomiale en recherchant *C. difficile* en l'absence d'une autre étiologie évidente. Si l'ICD est confirmée et correspond à une forme sévère ou survient dans un contexte épidémique, l'établissement de santé doit signaler l'épisode au CCLin et à la Ddass (décret du 26/07/2001), promouvoir la culture des selles pour caractérisation des souches par un laboratoire expert, mettre en place des mesures de contrôle adaptées et instituer une surveillance des ICD pour évaluer l'efficacité de ces mesures. La prévention des ICD repose avant tout sur une politique de bon usage des antibiotiques.

Conclusion

Ces données confirment l'émergence et la diffusion progressive des infections à *C. difficile* 027 depuis début 2006 dans des établissements de la région Nord-Pas-de-Calais. Elles attestent aussi du potentiel épidémique de cette souche 027.

Non constatée à ce jour dans d'autres régions, cette émergence peut difficilement s'expliquer uniquement par un meilleur signalement. Son origine pourrait être liée à la proximité du Nord – Pas de Calais avec d'autres pays déjà concernés par des épisodes similaires (Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne). Sa diffusion est très probablement liée au transfert des patients entre établissements de santé au sein d'un réseau de soins très dense, comme cela avait déjà été observé en 2003 lors d'une épidémie d'infections à *Acinetobacter baumannii* multi-résistants [10, 11].

Elle justifie l'application stricte des recommandations de signalement, de prévention et de contrôle diffusées en mai dernier par le Raisin. Un avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) est venu renforcer cette sensibilisation : il a été diffusé par voie de circulaire auprès des directions des établissements de santé le 1^{er} septembre 2006. Cet avis a été également diffusé aux EHPAD, avec des recommandations adaptées à ce type d'établissement.

Le Raisin mettra en place en 2007 une étude nationale sur les ICD, qui permettra de compléter les données du signalement et mieux connaître ces infections, leur incidence et les types de souches qui en sont responsables. Une phase pilote aura lieu dans le nord de la France avant la fin de l'année 2006.

Références

- Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Institut de Veille Sanitaire, 2006, 42 p.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_raisin/index.html
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald C. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366: 1079-84.

- Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Eurosurveillance Weekly* 2005; 10(6): 050630. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630.asp#2>
- Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg R, Kuijper EJ, Delmée M. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Eurosurveillance Weekly* 2005; 10(10): 051020. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp>
- Van den Hof S, van der Kooi T, van den Berg R, 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; 11(1): 060126. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060126.asp#2>
- Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, on behalf of the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD), EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(suppl. 6):2-18. <http://www.blackwell-synergy.com/toc/clm/12/s6>
- Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Signalement des infections nosocomiales, bilan 2001-2005. http://www.invs.sante.fr/surveillance/raisin/signalement_bilan.pdf
- InVS. Cas groupés d'infection à *Clostridium difficile* de toxinotype III, PCR-ribotype 027, France. Point au 2 mai 2006. http://www.invs.sante.fr/presse/2006/le_point_sur/clostridium_difficile_020506/index.html
- Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Poujol I, Carbonne A, Barbut F, Petit JC, Coignard B. First cluster of *C. difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report. *Eurosurveillance Weekly* 2006;11(5):E060204. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp#1>
- Carbonne A, Blanckaert K, Naas T, Seringe E, Botherel AH, Aggoune M, Lahoute C, Cattoen C, Beaucaire G, Astagneau P, Nordmann P, Coignard B. Diffusion régionale inter hospitalière d'un *Acinetobacter baumannii* multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004. *BEH* n°32-33/2004, 13/07/04. http://www.invs.sante.fr/beh/2004/32_33/index.htm
- Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, Verdeil X, Astagneau P, Desenclos JC, Nordmann P, on behalf of the French Nosocomial Infection Early Warning, Investigation and Surveillance Network. VEB-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1214-22. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no08/05-1547.htm>

Tableau 1 - Episodes d'infection à *C. difficile*, établissements de santé, Nord-Pas de Calais, janvier à septembre 2006 (n=21)

Etab.	Type de services concernés	Période (mm/aa)	Souches 027 (n) / souches typées (N)	Cas (N)	Origine du cas (a)				Décès (n)	Décès imputables à l'ICD (n)	Situation épidémique (b)	Epidémie encore active (c)
					NA	NI	C	I				
A	SSR, SLD, Médecine	01/06-09/06	17/23	46	36		10		19	0	Oui	Oui
B	Médecine	08/06-09/06	4/7	5	1	2	2		0	0	Oui	Oui
C	SSR, SLD, Médecine, Chirurgie	01/06-09/06	30/35	104	88	3	11	2	40	10	Oui	Oui
D	SSR	11/05-03/06	2/3	6	5	1			1	1	Oui	Non
E	SSR, Médecine	04/06-05/06	0/12	7	5	1		1	1	1	Oui	Non
F	Médecine	05/06	1/1	1			1		0	0	Non	
G	SSR	05/06-08/06	0/1	4		1	2	1	0	0		
H	SSR	05/06-09/06	6/7	19	13	2	4		6	1	Oui	Oui
I	SSR	03/06-09/06	8/13	28	26			2	4	1	Oui	Oui
J	SSR	06/06	2/2	2				2	0	0		
L	SSR, Médecine	05/06-09/06	6/6	16	16				3	1	Oui	Oui
M	Médecine	06/06-08/06	1/2	6			6		3	1	Non	
N	SSR, Médecine	06/06-09/06	12/14	17	16		1		5	0	Oui	Oui
P	Gériatrie, Transplantation	08/06-09/06	2/6	7	5		2		1	0	Oui	Oui
Q	Médecine, Gériatrie	08/06-09/06	6/8	16	10		1	5	1	0	Oui	Oui
R	Médecine	09/06-	1/1	2	1	1			1	1	Non	
S	Médecine	09/06-	1/2	1			1		0	0	Non	
T	SLD	09/06-	0/1	1	1				1	1	Non	
U	Médecine	09/06-	En attente	1			1		0	0	Non	
V	Médecine	09/06-	En attente	1		1			0	0	Non	
W	Réanimation	09/06-	En attente	1				1	1	1	Non	
Total			99/144	291 (d)	223	12	42	14	87	19	11	9

(a) Origine du cas : NA = cas nosocomial acquis dans l'établissement ; NI = cas nosocomial importé d'un autre établissement ;

C = cas communautaire (début de la maladie à domicile, en maison de retraite ou en EHPAD) ; I = origine inconnue.

Note : les cas diagnostiqués en maison de retraite ou EHPAD sont considérés comme d'origine communautaire.

(b) Existence d'une transmission croisée entre patients (unité de temps et de lieu).

(c) Si situation épidémique, au moins un nouveau cas déclaré depuis moins d'un mois.

(d) 291 cas pour 290 patients (1 patient, transféré de H vers B, est compté deux fois).

SSR : soins de suite et réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Tableau 2 - Episodes d'infection à *C. difficile*, maisons de retraite et EHPAD, Nord-Pas de Calais, janvier à septembre 2006

Etab.	Type de services concernés	Période (mm/aa)	Souches 027 (n) / souches typées (N)	Cas (N)	Origine du cas (a)				Décès (n)	Décès imputables à l'ICD (n)	Situation épidémique (b)	Epidémie encore active (c)
					NA	NI	C	I				
K	EHPAD	04/06-08/06	2/2	7 (d)			7		3	1	Oui	Non
O	MR	06/06	1/1	1 (e)			1		0	0	Non	
Total			3/3	8			8		3	1	1	0

(a) Origine du cas : NA = cas nosocomial acquis dans l'établissement ; NI = cas nosocomial importé d'un autre établissement ;

C = cas communautaire (début de la maladie à domicile, en maison de retraite ou en EHPAD) ; I = origine inconnue.

Note : les cas diagnostiqués en maison de retraite ou EHPAD sont considérés comme d'origine communautaire.

(b) Existence d'une transmission croisée entre patients (unité de temps et de lieu).

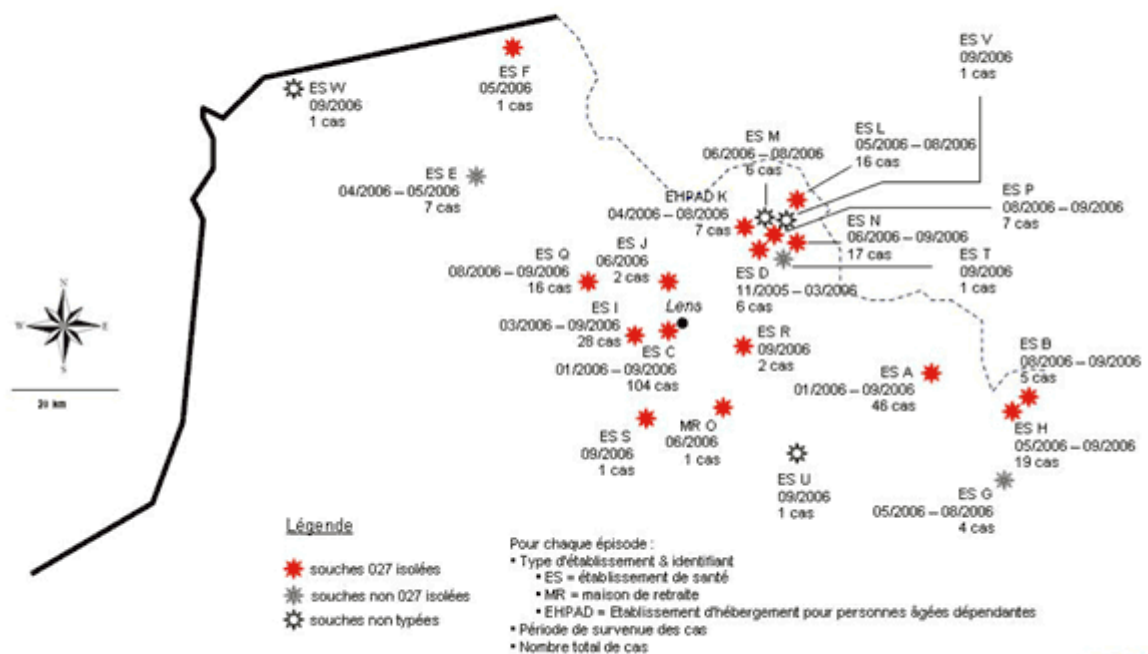
(c) Si situation épidémique, au moins un nouveau cas déclaré depuis moins d'un mois.

(d) 6 patients transférés vers des établissements de santé : 5 vers M et 1 vers P. Les décès mentionnés ici sont également repris dans le tableau 1.

(e) Patient transféré vers l'établissement de santé C.

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; MR : maison de retraite.

Carte - Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord-Pas-de-Calais, janvier à septembre 2006 (n=23)



Données InVS / CClin Nord / Hôpital Saint-Antoine / CNR Anaérobies (26/09/2006)



Pour en savoir plus :

► Dossier « Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) »

► Dossier sur le site du Ministère chargé de la Santé :

<http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/clostridium/accueil.htm>