



## Emergence des infections à *Clostridium difficile* 027, France, 2006

B. Coignard, F. Barbut, K. Blanckaert,  
JM. Thiolet, A. Carbonne, JC. Petit, JC. Desenclos  
pour le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance  
des Infections Nosocomiales

26<sup>ème</sup> RICAI  
Paris, décembre 2006



### *Clostridium difficile* : rappel (1)

- *Clostridium difficile* : bacille Gram positif anaérobie sporulé
  - toxines A et B : entérotoxiques et cytotoxiques
  - 1<sup>ère</sup> cause de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte
    - 15-25% des diarrhées post-antibiotiques
    - >95% des colites pseudomembraneuses
- Transmission oro-fécale (manuportage, environnement)
- Diagnostic
  - tests immuno-enzymatiques détectant toxine A et/ou B
  - test de cytotoxicité cellulaire avec neutralisation (méthode de référence)
  - culture sur milieux sélectifs (CCFA) en anaérobiose
  - recherche non systématique au laboratoire : évoquer le diagnostic !
    - ou règle des 3 jours (ASM, 1980)



Bartlett JG, NEJM 2002



## Clostridium difficile : rappel (2)

- Facteurs de risque

- âge >65 ans Mc Farland LV et al, *N Engl J Med* 1989
- hospitalisation
  - dissémination autour des patients avec ICD (49%)
  - acquisition <4 j dans même chambre que patient avec ICD
  - persistance sur des supports inertes (semaines, mois)
- facteurs modifiant l'écosystème digestif Mc Farland LV et al, *J Infect Dis* 1990
- antibiotiques : nombreux !

### Antimicrobial Agents that may Induce Clostridium Difficile Diarrhea and Colitis

Frequently associated	Occasionally associated	Rarely or never associated
Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins Clindamycin	Penicillins other than ampicillin Sulfonamides Erythromycin Trimethoprim Quinolones	Parenteral aminoglycosides Tetracyclines Chloramphenicol Metronidazole Vancomycin

Gerding DN, *CID* 2004



## Clostridium difficile : rappel (3)

- Origine nosocomiale >70%

- souvent épidémiques

Svenugsson B et al, *J Clin Microbiol* 2003

Riley TV et al, *CID* 1995

- Incidence

- infections
  - hôpital : 1 – 10 p. 1 000 admissions  
0,5 – 3 p. 10 000 journées-patient
  - communauté : 2 700 p. 100 000 antibiothérapies
- portage asymptomatique
  - 3% des adultes sains
  - à l'hôpital : 8 – 21% des patients

Svenugsson B et al, *J Clin Microbiol* 2003  
Olson MM et al, *ICHE* 1994  
Alfa MJ et al, *J Clin Microbiol* 1998  
Barbut F et al, *ICHE* 2006

Beaugerie L et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2003

Bartlett JG, *Clin Infect Dis* 1994

McFarland LV et al, *N Engl J Med* 1989  
Clabots CR et al, *J Infect Dis* 1992

- Mortalité

- 0,6 à 1,5%
- 35 à 50% si CPM compliquée

Miller MA et al, *ICHE* 2002  
Olson MM et al, *ICHE* 1994



## Clostridium difficile : émergence d'un clone hypervirulent

- Pulsotype NAP1, toxinotype III, **PCR-ribotype 027**
- Résistant aux fluoroquinolones et à l'érythromycine
- Toxine binaire (+)
- Délétion du gène *tcdC*  
(répresseur de la transcription de *tcdA* et *tcdB*)
- Hyperproducteur de toxines A et B (*tcdA* et *tcdB*)

Loo VG et al, *N Engl J Med* 2005

McDonald LC et al, *N Engl J Med* 2005

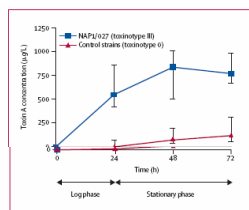
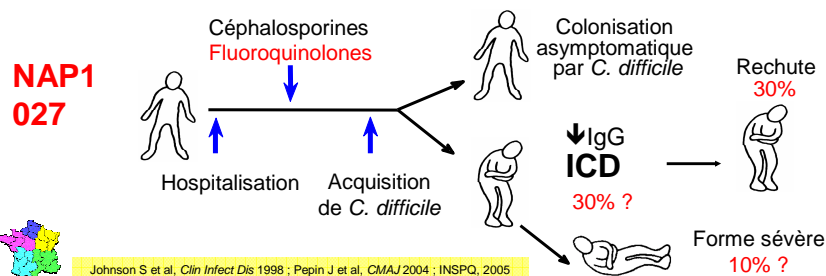
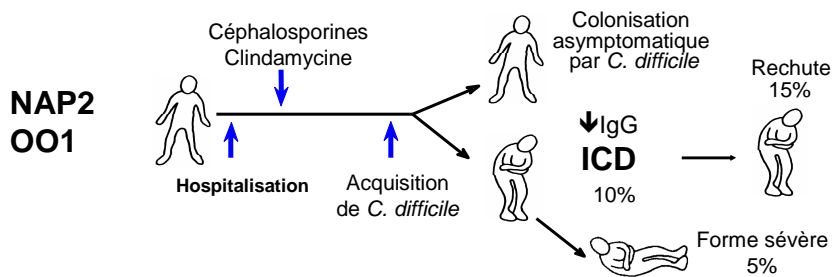


Figure 3. In vitro production of toxins A and B by *C. difficile* isolates. Median concentration and IQRs are shown. *C. difficile* strains included 25 toxinotype 0 and 15 NAP1/027 strains (toxinotype III) from various locations.

Waryn et al. *The Lancet* 2005



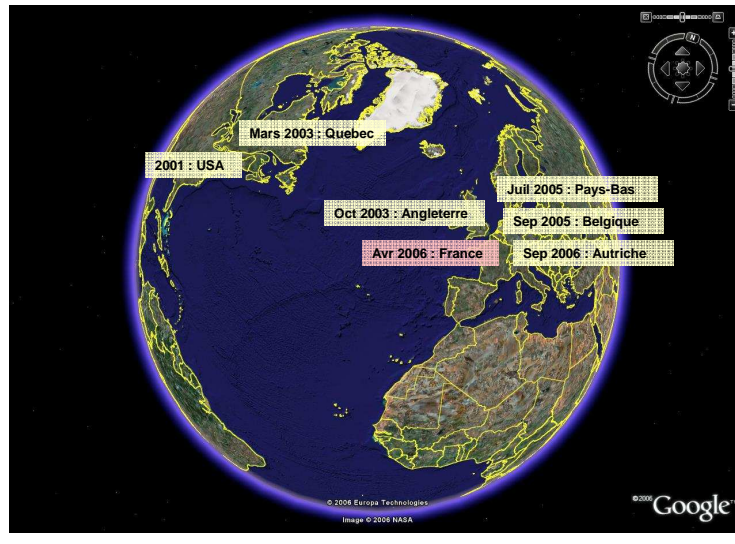
## Pathogénèse des ICD selon le type de souche



Johnson S et al, *Clin Infect Dis* 1998 ; Pepin J et al, *CMAJ* 2004 ; INSPQ, 2005



## *Clostridium difficile* 027 dans le monde, 2001 à 2006



## *C. difficile*, France, 2001 – 2005

- **Signalements d'ICD 2001 – 2005**
  - n =33, 16 départements
  - aucune tendance temporelle ou spatiale
  - 18 cas sporadiques
  - 15 cas groupés (médiane : 3 ; [2 – 45])
  - 7 avec ≥1 décès signalé
  - épisodes contrôlés
  - pas d'expertise de souches
- **La souche 027 circulait déjà à bas bruit**
  - Paris, 131 souches (2000-2004) :  
11% toxine binaire (+), 3 toxinotype III dont 1 souche 027
  - Montpellier, 199 souches (2004 – 2005) :  
1 toxine binaire (+), toxinotype III
- **Très peu de données de surveillance**
- **Sensibilisation des réseaux de signalement (début 2006 ➔)**

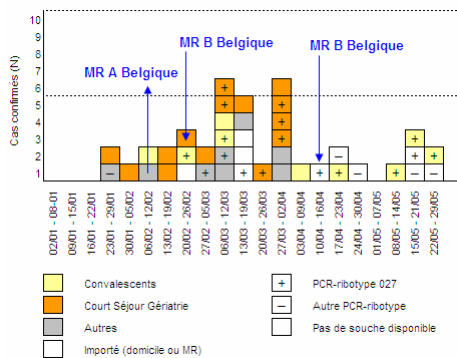


Giarazzo B et al, RICA1 2005

Boulier A et al, ECCMID 2006



## Avril 2006 : 1<sup>er</sup> cas groupés d'infections à *C. difficile* 027, Hôpital A, Nord



### 1<sup>er</sup> épisode

- Janvier à Mai 2006
- 41 cas (31 nosocomiaux acquis)
- 22 souches (17 de type 027)
- 14 décès, non imputables

### Reprise en août

- 37 nouveaux cas au 4/12/06

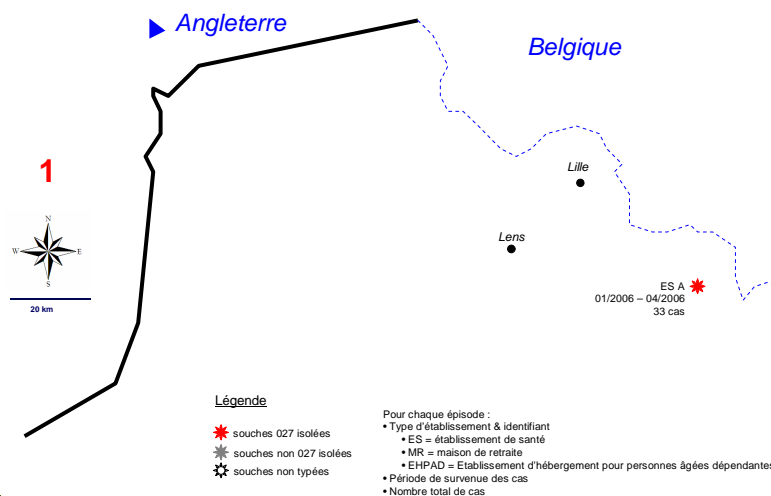
### Lien avec la Belgique ?



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.  
*Euro Surveill* 2006;11(5):E060204-1 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?pubId=2006060504.asp#1>



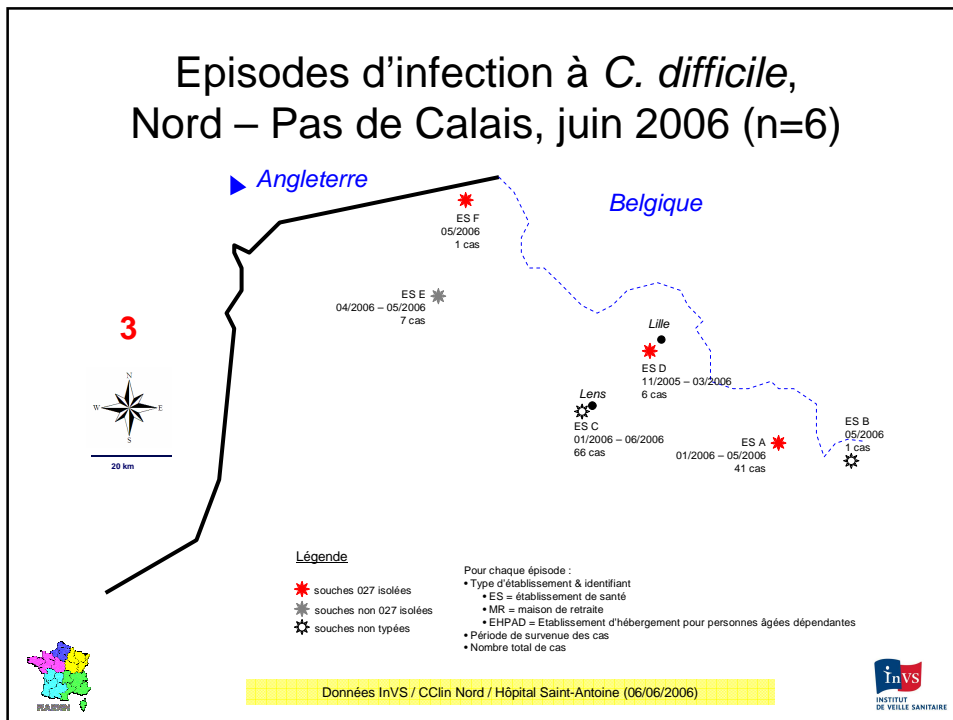
## Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, avril 2006 (n=1)



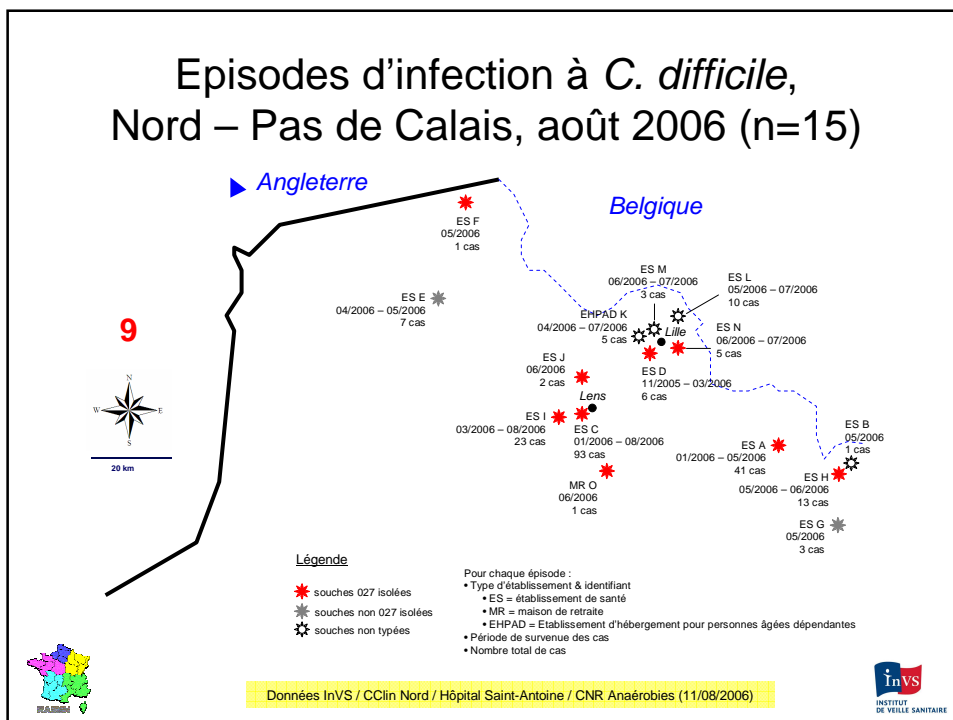
Données InVS / Cclin Nord / Hôpital Saint-Antoine (21/04/2006)



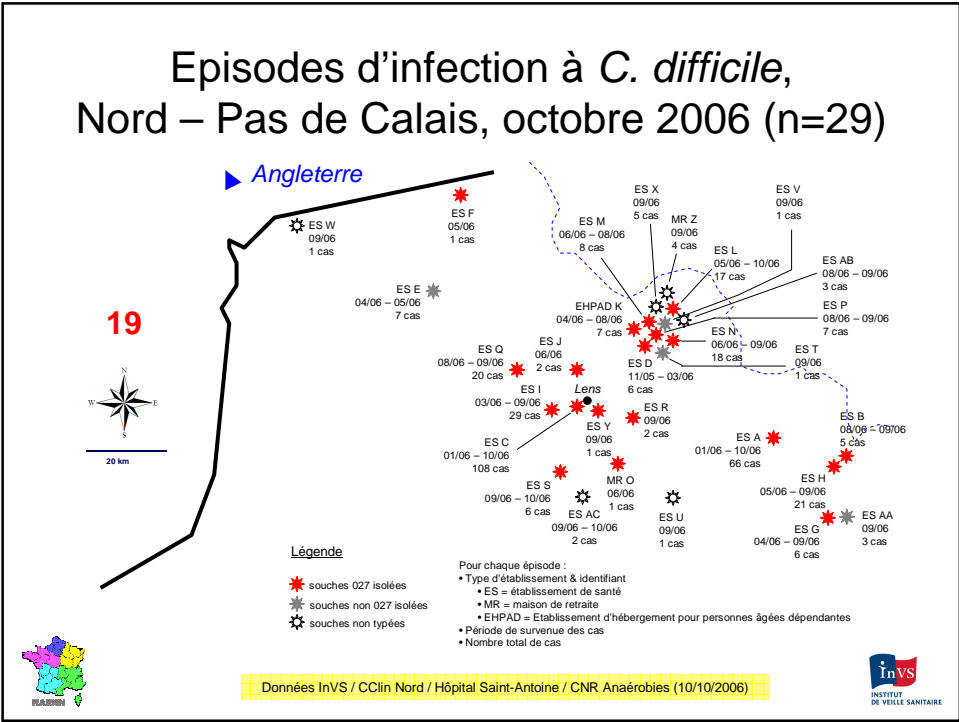
## Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, juin 2006 (n=6)



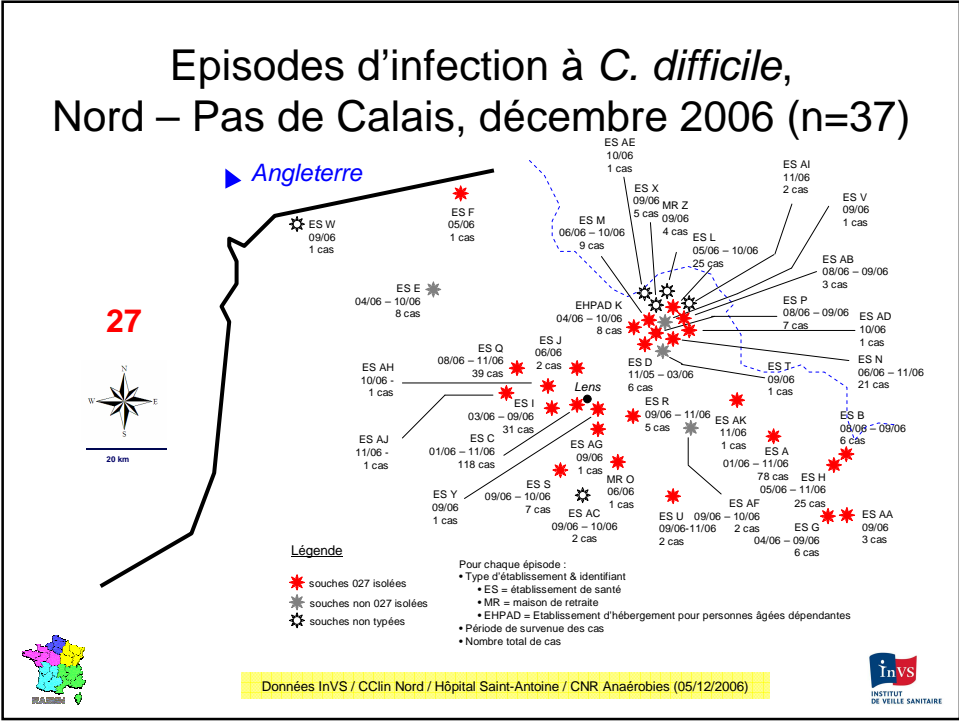
## Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, août 2006 (n=15)



# Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, octobre 2006 (n=29)



# Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, décembre 2006 (n=37)

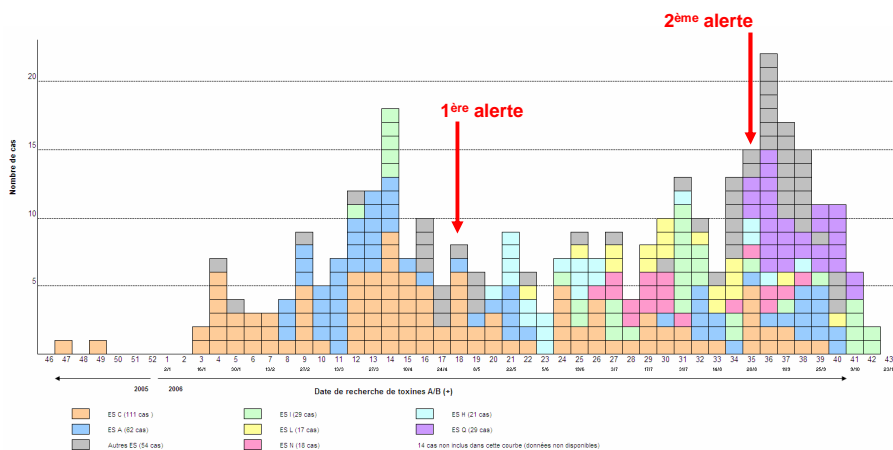


## Caractéristiques des infections à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, au 05/12/2006

- 37 épisodes, dont 25 cas groupés (2 à 118 cas)
  - 2 établissements de santé concentrent 46% des cas
- 438 cas d'ICD signalés
  - 425 (97%) cas dans 34 établissements de santé
    - services de court-séjour (médecine, gériatrie, chirurgie), SSR +++
    - origine des cas à l'hôpital
      - 325 (76%) nosocomiaux acquis
      - 32 (8%) nosocomiaux importés
      - 58 (14%) communautaires (y compris maisons de retraite et EHPAD)
    - sévérité ? 107 (25%) décès dont 23 (5%) considérés imputables
  - 13 (3%) cas dans 3 maisons de retraite
    - 10 transférés en établissement de santé
- 279 souches typées
  - 198 (71%) de type 027, clone épidémique
  - 27 des 37 épisodes avec  $\geq 1$  souche 027



## Infections à *C. difficile*, par établissement, Nord – Pas de Calais, janvier à octobre 2006 (n=326 cas)



Données InVS / CClin Nord / Laboratoire de l'Hôpital Saint-Antoine au 27/10/2006



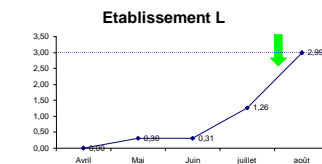
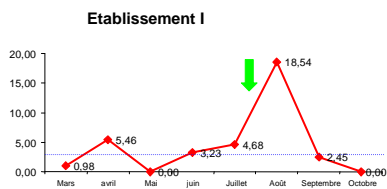
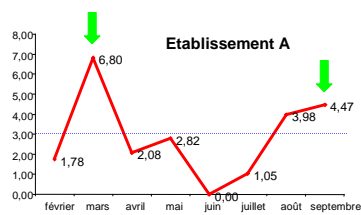


## Limites

- Données du signalement & de leur suivi
  - agrégées : pas de données individuelles détaillées
  - non exhaustives
  - dénominateurs ? incidence ?



## Incidences (p. 10 000 patient-jours)



↓ Mise en place du cohorting

Données CCLin Nord

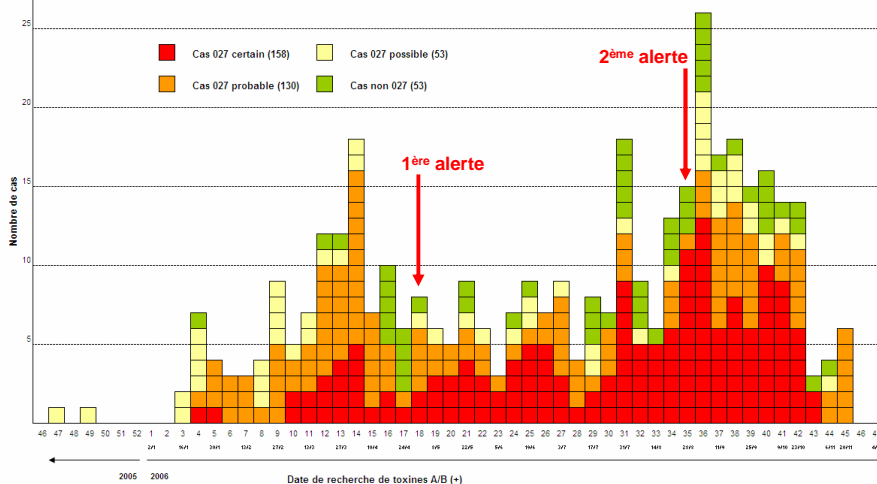


## Limites

- Données du signalement & de leur suivi
  - agrégées : pas de données individuelles détaillées
  - dénominateurs ? Calcul d'une incidence difficile
- Tous les cas n'ont pas donné lieu à un typage : que représente 027 sur l'ensemble des cas identifiés ?
  - définition de « cas 027 »
    - 027 certain : souche disponible, expertisée et de type 027
    - 027 probable : pas de souche disponible mais souche 027 déjà isolée dans l'établissement
    - 027 possible : pas de souche disponible et souche 027 non isolée dans l'établissement
    - non 027 : souche disponible, expertisée et de type non 027
  - 73% des cas sont 027 certains ou probables



## Infections à *C. difficile*, par type de souche, Nord – Pas de Calais, janvier à novembre 2006 (n=394 cas)



Données InVS / CClin Nord / Laboratoire de l'Hôpital Saint-Antoine au 27/11/2006

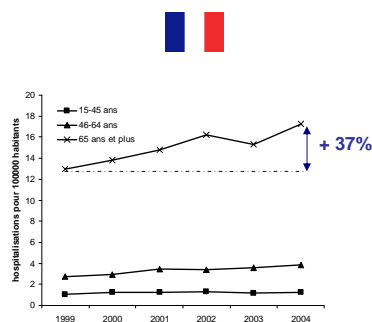


## Infections à *C. difficile* 027, France : questions

- Pourquoi en 2006 ?
  - émergence de la souche ou de sa reconnaissance ?
  - épidémies 027 antérieures non reconnues ?
    - Belgique : épidémie 027 à Bruxelles en 2003 (*ICHE*, à paraître)

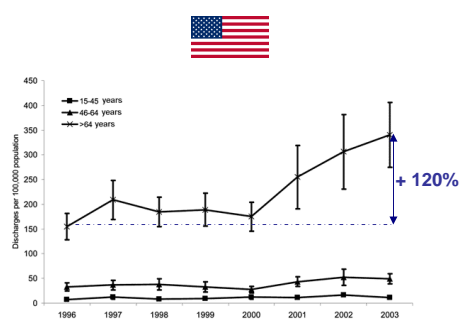


## Hospitalisation & infections à *C. difficile*, France, 1999 – 2004



Lambert J, Coignard B. InVS 2006 (non publié)

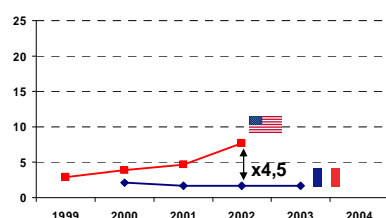
- données PMSI
- mention du diagnostic CIM10 A04.7



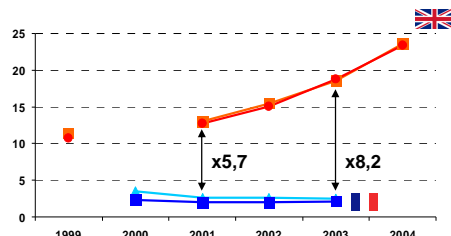
McDonald LC et al. *Emerg Infect Dis* 2006



## Mortalité & infections à *C. difficile*, France, 2000 – 2003



- données CepiDC
- CIM10 A04.7, cause initiale
- mortalité p. 1 000 000 habitants
- standardisation directe (population américaine 2000)



- données CepiDC
- CIM10 A04.7, cause initiale + causes associées
- mortalité p. 1 000 000 habitants, par sexe
- standardisation directe (population standard européenne OMS)



Lambert J, Coignard B. InVS 2006 (non publié)  
Comparaisons internationales : Wysowski DK, *Public Health Reports* 2006 & Office of National Statistics, 2006

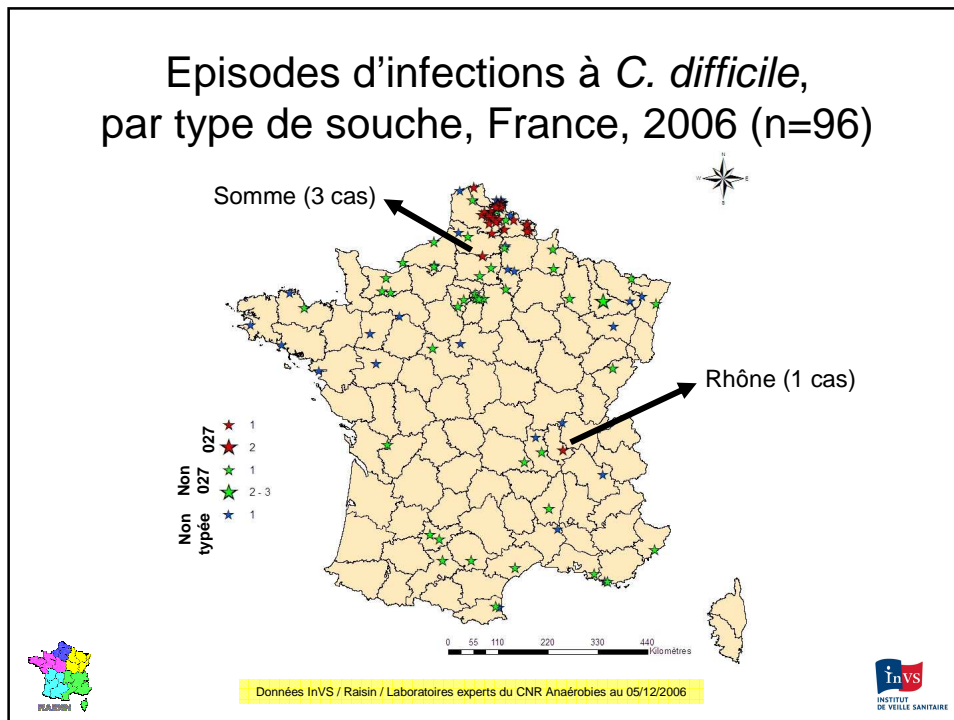


## Infections à *C. difficile* 027, France : questions

- Pourquoi en 2006 ?
  - émergence de la souche ou de sa reconnaissance ?
  - épidémies 027 antérieures non reconnues (Belgique, 2003) ?
- Pourquoi dans le Nord – Pas de Calais ?
  - biais de signalement ?
  - proximité géographique avec pays déjà touchés ?
    - échanges avec la Belgique, mais avec la Grande-Bretagne ?
  - réseau de soins dense ?
  - démographie médicale ?
  - population plus fragile ?
  - infrastructures hospitalières ?
  - consommation antibiotique ?



## Episodes d'infections à *C. difficile*, par type de souche, France, 2006 (n=96)



## Infections à *C. difficile* : en conclusion

*C. difficile* 027 est présent en France : dans le Nord et ailleurs

- Investiguer** tout cas de diarrhée nosocomiale : *C. difficile* ?
- Signaler** les infections sévères ou épidémiques
- Promouvoir la culture de selles** pour expertise des souches
- Mettre en place des **mesures de prévention & de contrôle**
  - bon usage des antibiotiques +++
  - prévention de la transmission croisée
- Mieux connaître les ICD en France
  - études rétrospectives
    - analyse des données CepiDC et PMSI (InVS, 2006)
    - interrogation des réseaux BMR-Raisin (en cours)
  - études prospectives
    - suivi des signalements (⇒ bilans sur <http://www.invs.sante.fr/raisin> )
    - surveillance des ICD en 2007 (⇒ InVS / Raisin / CNR)
    - projets de recherche (⇒ PHRC 2007)



## Remerciements

- équipes hospitalières qui ont signalé et ainsi permis la reconnaissance de cette émergence
  - cliniciens
  - laboratoires
  - équipes d'hygiène
- laboratoires experts du CNR Anaérobies
  - <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/anaer/anaer-activites.html>
  - Paris (Saint-Antoine)
  - Nancy
  - Rouen
  - Montpellier
  - Nice
- Ddass, Drass et Cire Nord – Pas de Calais

