

Infections à *Clostridium difficile*

Actualités septembre 2006

Pr. Anne Collignon

Dept de Microbiologie EA 4043
Faculté de Pharmacie
Université Paris XI

Pouvoir pathogène: ICD

- **Responsable de 30 % des cas de diarrhée post antibiotiques**
- **Responsable de 50 à 80 % des cas de colite associée aux antibiotiques**
- **Responsable de 95 % des cas de colite pseudomembraneuse**
- **Cause la plus importante de diarrhée nosocomiale d'origine bactérienne**
- **Manifestations cliniques très variées: portage asymptomatique, diarrhée modérée à CPM gravissime, rechutes fréquentes**

Épidémiologie

- **Enfant de moins de 2 ans**
25 à 80 % porteurs sains
- **Adulte**
 - 2 à 3 % de porteurs sains chez l'adulte
 - 10 à 20% à l'hôpital
 - Taux augmenté par les traitements antibiotiques
- **> 65 ans**
 - 10 % colonisés à l'admission (Brazier J., J. Hosp. Inf. 1999)
 - 10 à 20 % acquis à l'hôpital

Facteurs favorisant l'infection (1)

- **Antibiothérapie (VO > VP)**

- Aminopénicillines ± ac clavulanique, céphalosporines
- Clindamycine
- Fluoroquinolones ...

- **Autres thérapeutiques**

- Chimiothérapie anticancéreuse
- Laxatifs, lavements, anti-acides

Mc Farland LV J. Inf. Dis. 1990

- **Age > 65 ans**

- Modification de la flore de barrière
- Diminution de l'immunité
- Maladies sous-jacentes

Facteurs favorisant l'infection (2)

- **Hospitalisation**
 - Durée
 - Services de réanimation et long séjour
- **Manoeuvre gastrointestinale**
 - Endoscopie
 - Sondes naso-gastrique
- **Chirurgie gastrointestinale**

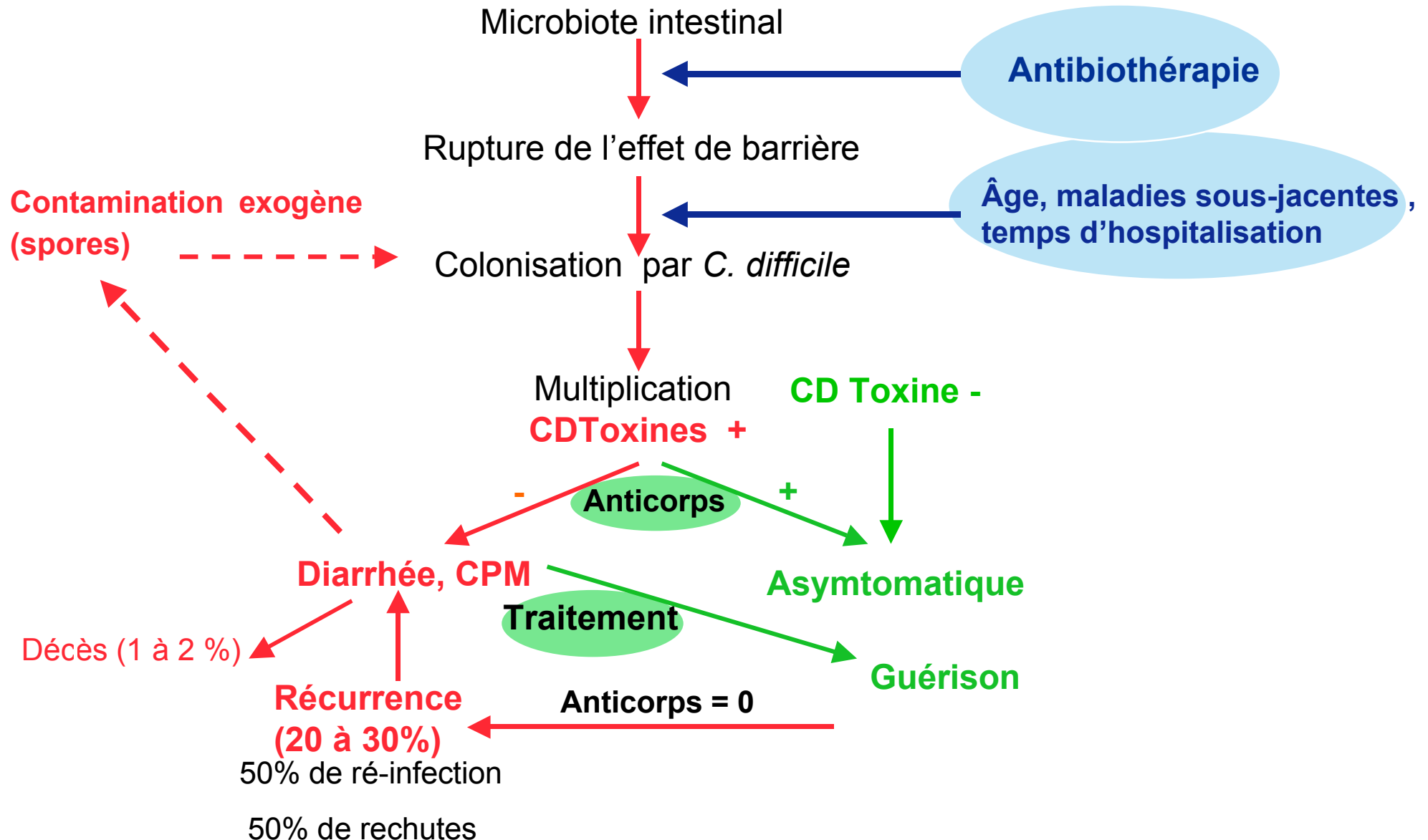
Transmission de *C.difficile* : dissémination des spores

- **Origine endogène**
 - Portage intestinale
- **Origine exogène**
 - Environnement de porteurs sains et de malades
Sol, mobilier, téléphone, boutons ...
Toilettes, salle de bain
 - Matériel médical
Thermomètres, stéthoscopes, endoscopes ...
 - Mains du personnel médical et paramédical
Mc Farland L.V., N. Engl. J. Med. 1989

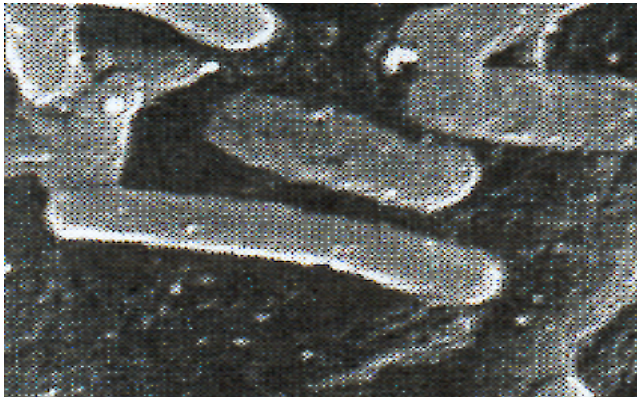
Facteurs de virulence chez *Clostridium difficile*

- **Facteurs de virulence majeurs**
 - Toxines A (308 kDa) et B (269 kDa): Large Clostridial Toxins
Glucosyltransférases
- **Toxine binaire**
 - Toxine ADP-ribosylante
- **Facteurs de virulence potentiels**
 - Adhésines
 - Flagelles
 - Enzymes hydrolytiques : hyaluronidase, protéases
 - Spore...

Physiopathologie des ICD



Pathogénèse des ICD

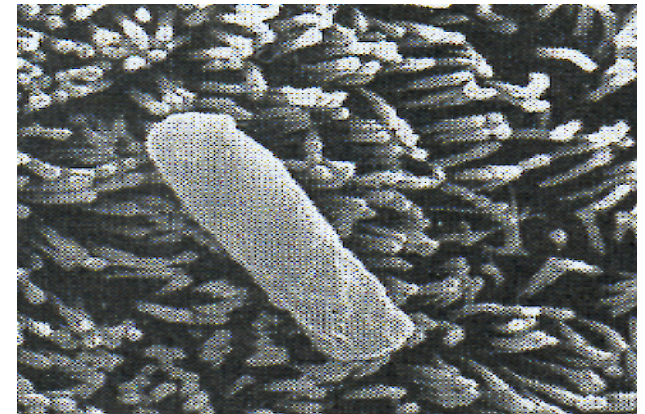


ADHÉRENCE AU MUCUS

- Adhésines
- Flagelles?

TRAVERSÉE DU MUCUS

- Protéases ?
- Flagelles



ADHÉRENCE AUX ENTEROCYTES

- Adhésines
- Flagelles?

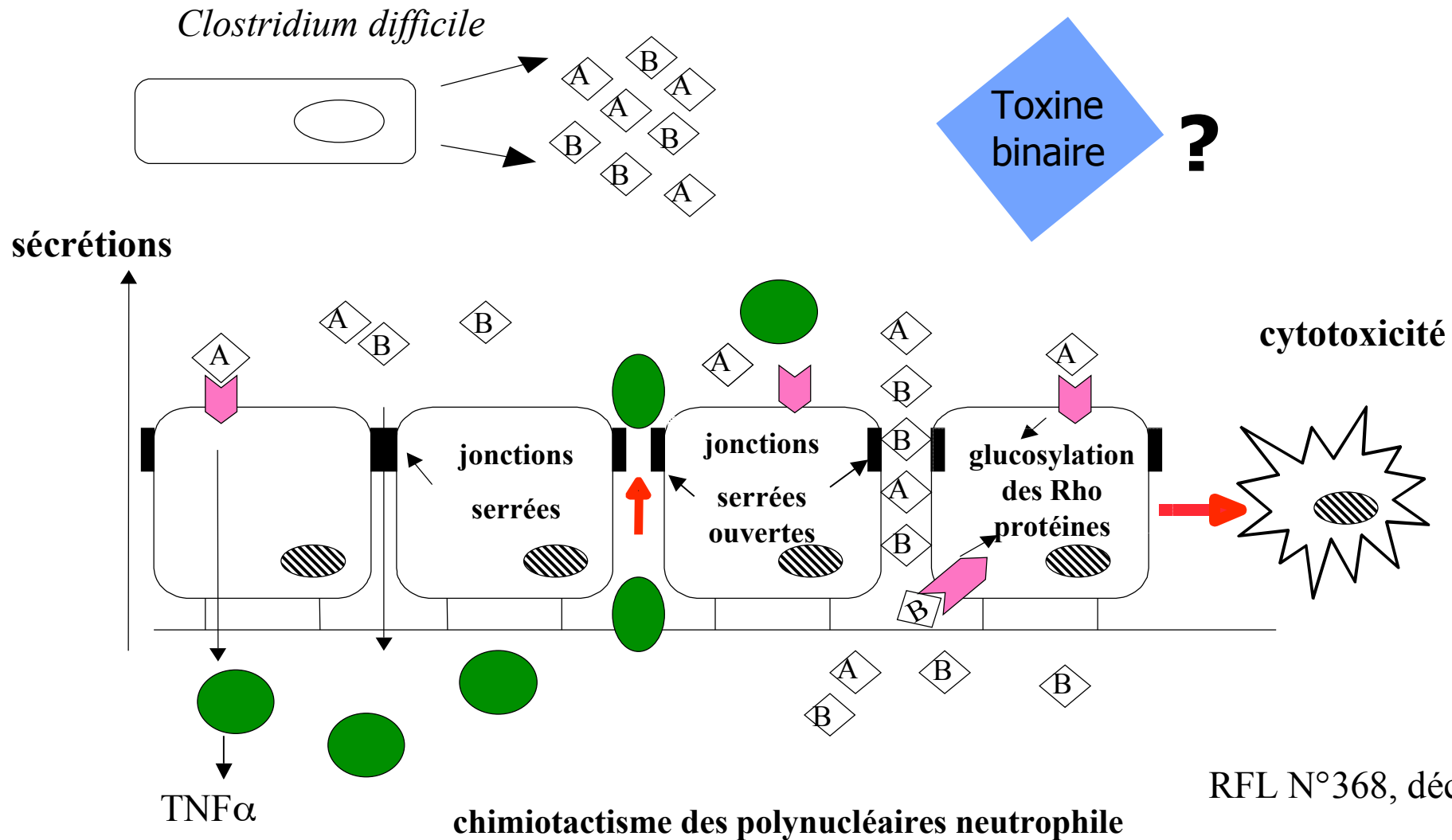
MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Toxines A et B, toxine binaire ...

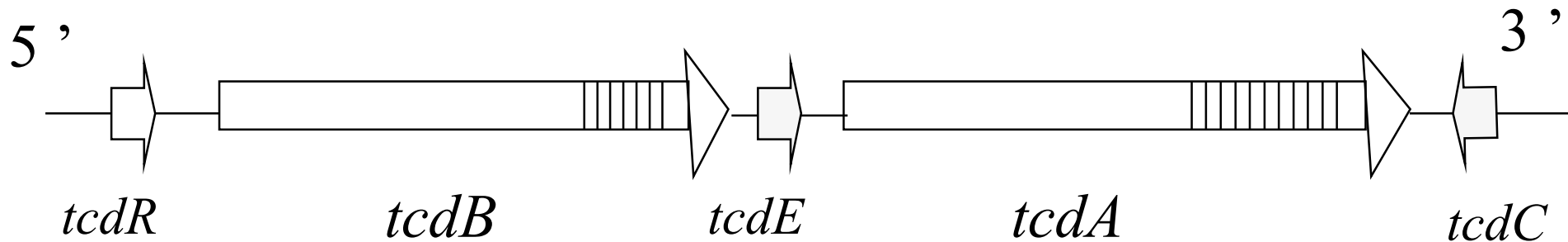
**FLORE DE
BARRIÈRE
PERTURBEE**

RFL N°368, décembre 2004

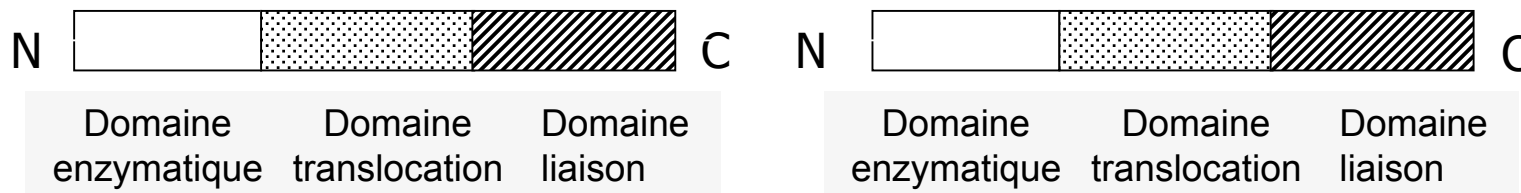
Pathogénèse des ICD



Organisation génétique des gènes des toxines : Locus PaLoc (19 kb)



Large Clostridial Toxins



Toxine B (TcdB) 270 kDa Toxine A (TcdA) 308 kDa

Grande variabilité de ces gènes => 24 toxinotypes

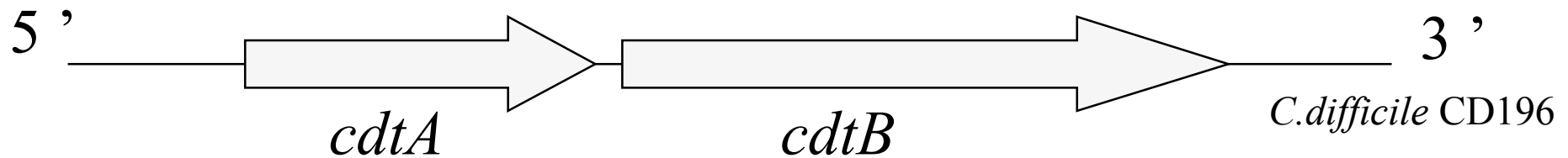
– Toxinotyping scheme : <http://mf.uni-mb.si/mikro/tox/>

– Rupnik et al., JCM 1998, 36, 2240-47, CMI 2001, 7, 417-420

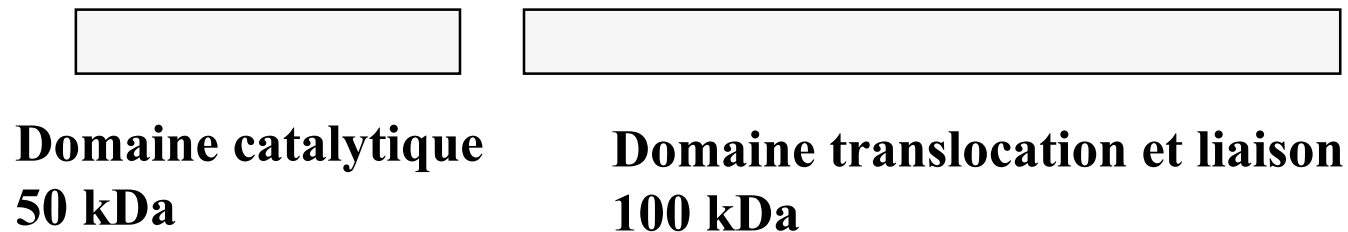


Toxinotypes
Rupnik et al.
FICDS 2004

Organisation génétique toxine binaire : locus CDT (4,3 kb)



Toxine binaire CDT: 2 chaines peptidiques



Stubbs et al., FEMS Microbiol. Lett 2000, 186, 306-607

Diagnostic ICD

- **Diagnostic clinique**
 - **Diarrhée**
 - **Fièvre**
 - **Hyperleucocytose**
- **Diagnostic endoscopique CPM**
- **Diagnostic histopathologique de colite**

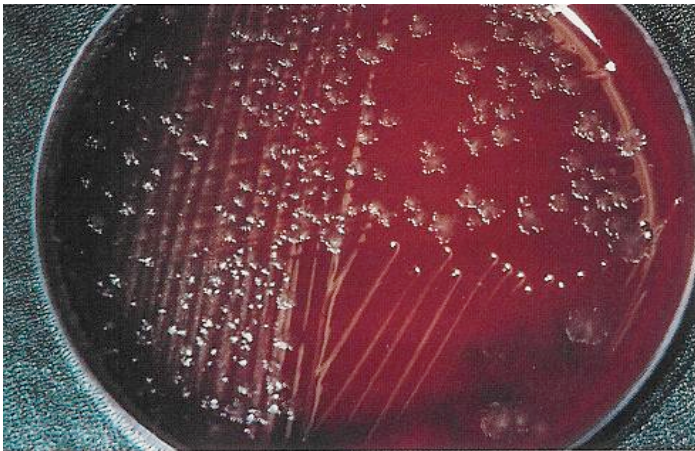
Diagnostic microbiologique des ICD

- **Qui ?**
 - **> 2 ans**
 - **> 65 ans**
 - **Sujets hospitalisés**
- **Quand ?**
 - **Diarrhée (au moins 3 selles liquides/24h)**
 - **Antibiothérapie (pendant, 8 à 10 semaines après)**
- **Comment ?**
 - **Coproculture spécialisée avec recherche de *C. difficile* et ses toxines**

Selles

Culture *C. difficile*

CCFA ± taurocholate de Na (0,1%)



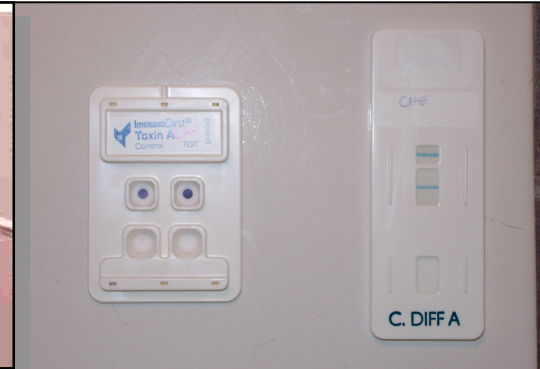
Identification
Antibiogramme

Recherche toxines: Tox A et/ou Tox B

Tox A: EIA

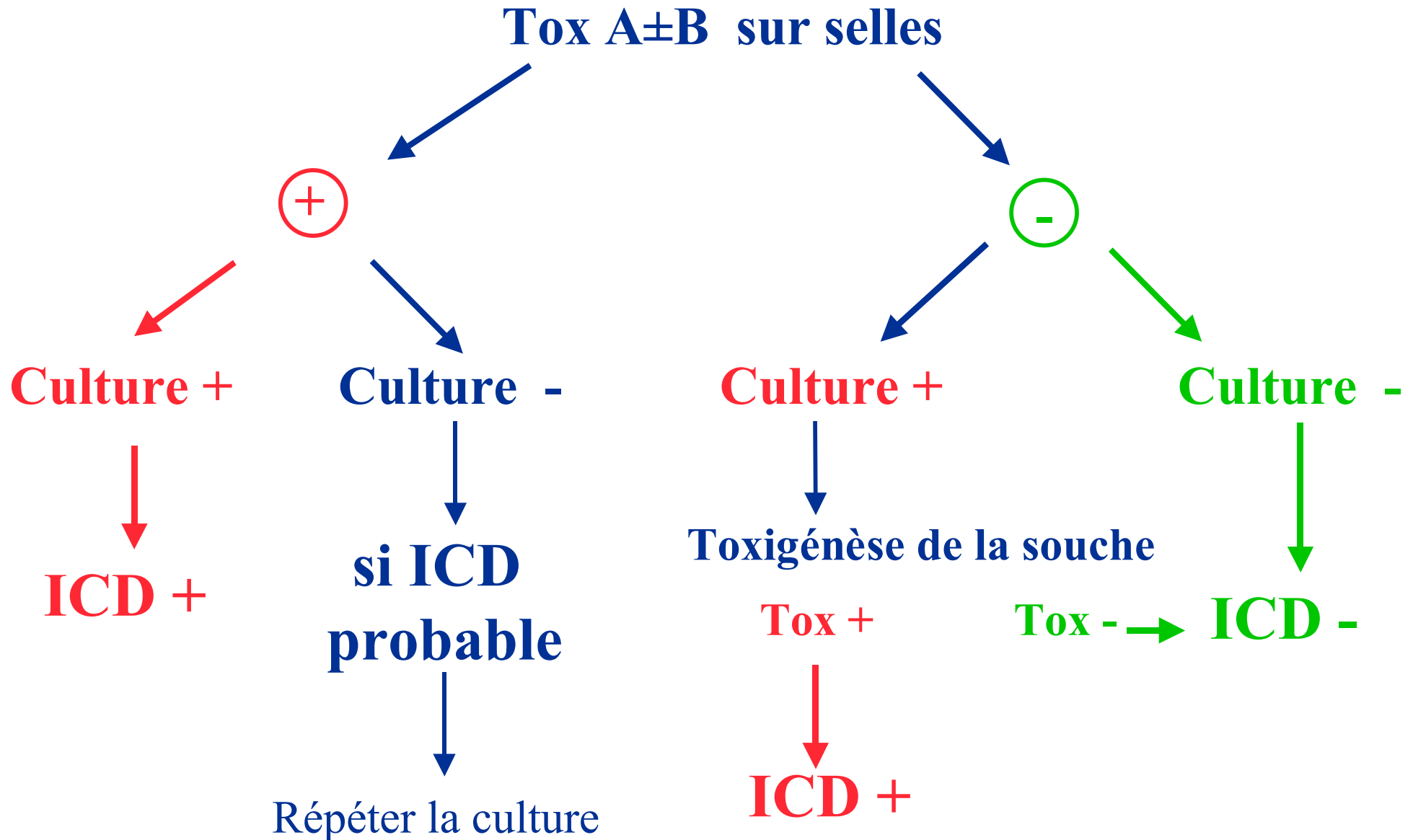
Tox A+B: EIA

Tox B
Cytotoxicité



Culture toxigénique si toxine
négative dans les selles

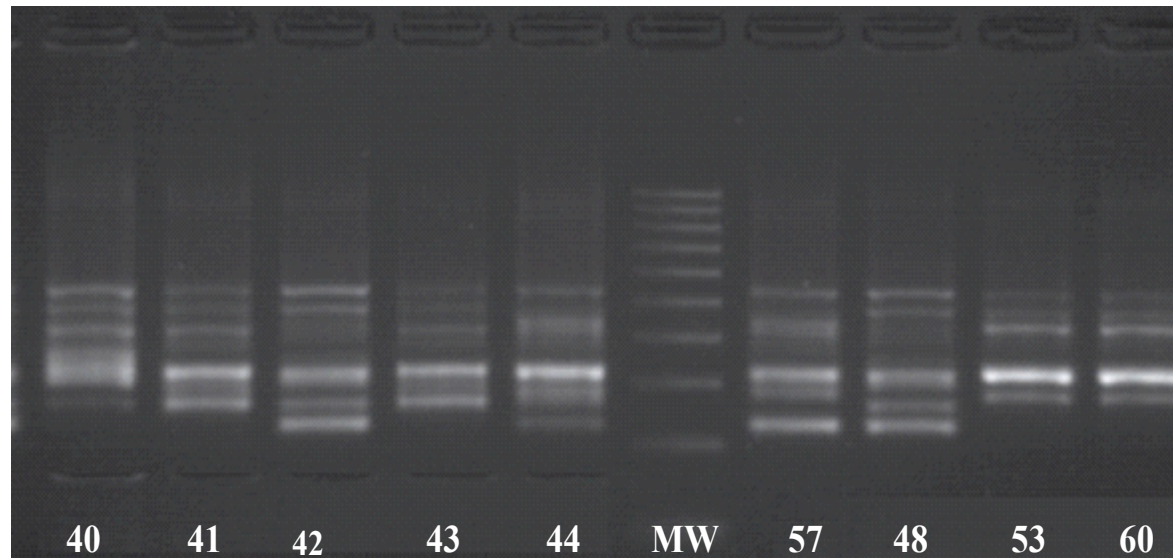
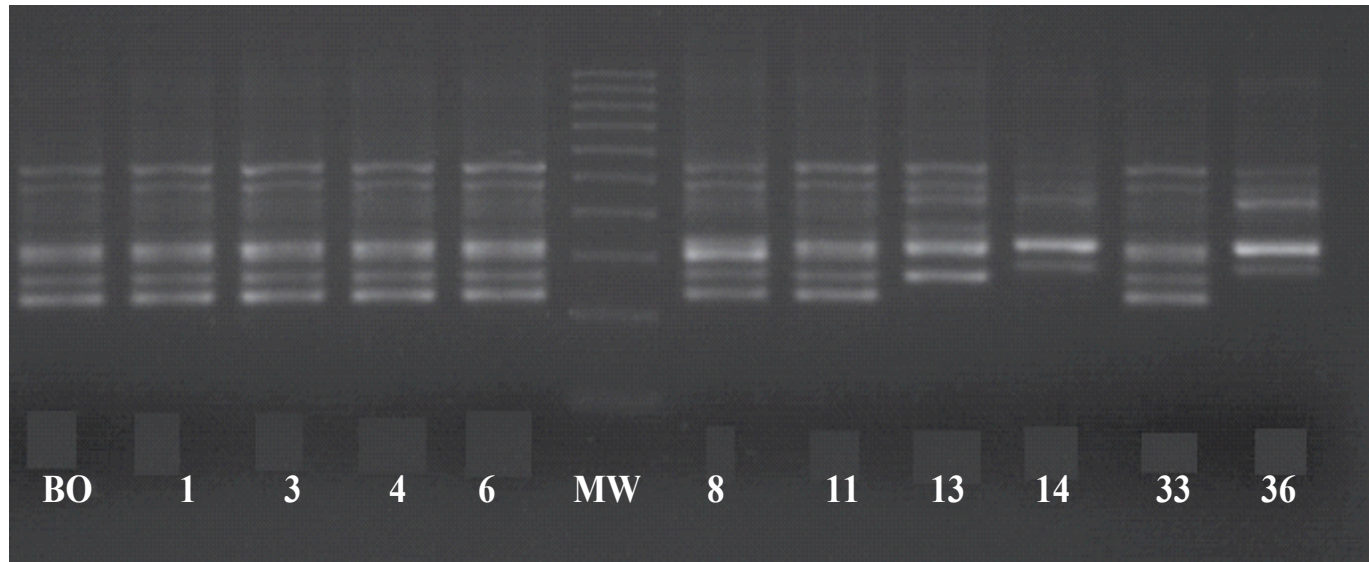
Schéma décisionnel: diagnostic ICD



Méthodes de typage

- **Typage phénotypique**
 - Sérogroupage selon M. Delmée: 10 sérogroupes
A (A1- A12), B, C, D, F, G, H, I, K, X
- **Typage génotypique**
 - Toxinotypes selon M. Rupnik 24 toxinotypes: 0, I, II ...XXIV
 - Analyse des profils de restriction (USA)
 - Champs pulsé
 - PCR-ribotypage: 150 ribotypes

C. difficile : PCR-ribotyping



=> 7 different profiles

Poilane et al. SFM 2004

Définition des cas

- **Cas ICD**
 - **Diarrhée ou mégacolon toxique et toxine + dans les selles ou culture toxigénique +**
 - **Diagnostic CPM endoscopie**
 - **Diagnostic histo-pathologique**
- **Cas ICD sévère: hospitalisation pour cas communautaire, admission réanimation, chirurgie, décès dans les 30j**
- **Récidive: si rechute ou réinfection dans les 8 semaines**

Epidémie d'ICD

- **Apparition de 2 cas reliés ou plus**
- **Augmentation significative de l'incidence ICD**
- **Origine ICD**
 - **Nosocomiale: > 48h après l'hospitalisation, < 4 semaines après sortie hôpital**
 - **Communautaire**

Traitement (1)

Arrêt de l'antibiotique responsable si possible

- **1er épisode**
 - Métronidazole : 250 mg x 4 / j per os 10 jours
 - Vancomycine : 125 mg x 4 / j per os 10 jours
- **Rechutes**
 - Nouvelle cure : métronidazole ou vancomycine 10 à 14 jours

Traitement (2)

- **> 1 rechute**

- Doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine :

- 125 mg/ 6h pendant 7 jours
 - 125 mg/ 12h pendant 7 jours
 - 125 mg/ 24h pendant 7 jours
 - 125 mg tous les 2 jours pendant 7 jours
 - 125 mg tous les 3 jours pendant 14 jours

McFarland Am J Gastro. 2002, 97:1789

- *Saccharomyces boulardii* 500 mg à 1g/j 1 mois

Surawicz C.M. Am. J. Gastroenterol. 1989

Traitement (3)

- Si critères de gravité (cliniques et biologiques : hyperleucocytose $> 20\,000/\text{mm}^3$ et créatinine $> 200\,\mu\text{mol/L}$)
 - Vancomycine : 125 mg PO x4/j pendant 14 jours
 - Vancomycine : 125-500 mg PO x 4/j + métronidazole 500mg IV x4/j (si hospitalisation en soins intensifs)
 - Vancomycine IV non recommandée

Efficacité du traitement sur arguments cliniques

Pas de contrôle microbiologique pour évaluer l'efficacité

Emergence d'une souche épidémique au Canada

- Québec : Août à Décembre 2004
- Augmentation de incidence
- Cas sévères
 - ✓ 1812 cas
 - 165 décès
 - 126 colectomies
 - 399 soins intensifs
- Caractéristiques de la souche
 - ✓ PCR ribotype 027
 - ✓ PFGE NAP1, REA BI
 - ✓ toxinotype III, Délétion *tcdC*
 - ✓ Résistance aux fluoroquinolones



Epidémie au Québec (fin 2002 à 2005)

- 14 000 infections nosocomiales à CD (2003-2004 pour 88 CH)
- Mortalité des CDAD à 30 jours : 4,7% (1991) – 13,8% (2003)
- Incidence des CDAD pour 100 000 habitants > 65 ans :
102 (1991-1992) – 210 (2002) – 866 (2003)

Warny M., The Lancet, 24 Septembre 2005

Mortalité attribuable à CDAD (à 30j)
Québec 2003-2004
Enquête cas/témoins

Age (années)	Nb de cas (%)	Nb de témoins (%)	Mortalité (%)
18-64	1/16 (6,3)	2/64 (3,1)	3,2
65-74	12/62 (19,4)	13/257 (5,1)	14,3
≥ 75	24/83 (28,9)	31/335 (9,3)	19,7

Facteurs de risque de ICD

Enquête prospective, 2003, Québec

	Cas N=237	Témoins N=237	p
Antibiotiques	188 (79,3%)	141 (59,5%)	< 0,001
Cephalosporines	115 (48,5%)	65 (27,4%)	< 0,001
Clindamycine	19 (8,0%)	6 (2,5%)	0,007
Fluoroquinolones	128 (54,0%)	75 (31,6%)	< 0,001

Emergence d'une souche épidémique aux USA

- **CDC: 2.7 /10,000 Jours Hospitalisation en 1987 à 4.2 en 2001**
- **Diagnostic CDAD double entre 1996 et 2003**
- **Etude de 187 souches (8 hôpitaux, 6 états)**
 - 50% REA BI, PFGE type NAP1**
 - CDT + (toxine binaire)**
 - Délétion dans tcdC: fort taux de toxines A et B**
 - Resistance à moxifloxacin et gatifloxacin (100% versus 42% $P < 0.001$).**

McDonald C. *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. Infect Control and Epidemiol. 2005;26:672-5

Caractéristique de la souche épidémique

- Souche PCR-ribotype 027, pulsotype NAP1, REA BI
- Toxinotype III
- Souches hypervirulentes par hyperproduction de toxines (délétion 18 pb dans *tcdC*)
- Souches productrices de la toxine binaire
- Souche R macrolides, fluoroquinolones (hôpitaux avec large utilisation de fluoroquinolones)

Emergence de *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 en Europe

- **Royaume uni: 2003-2004 augmentation des ICD. Avril 2006: 75 hôpitaux, 450 isolats type 027**
- **Pays Bas: 1ère épidémie Avril-Juillet 2005. Avril 2006, 11 hôpitaux**
- **Belgique: Augmentation de l'incidence Septembre 2005. 11 hôpitaux (juillet 2006)**
- **France : 1 hôpital (mars 2006), 18 hôpitaux (septembre 2006)**
- **Difficultés d'arrêter les épidémies**
- **Etude cas-contrôle: corrélation avec l'utilisation des fluoroquinolones et céphalosporines**

France

- **27 Mars 2006: 33 cas groupés de ICD Valencienne**
- **29 (88%) cas diarrhée, 4 CPM**
- **16 (48%) en gériatrie, 9 SSR, 10 importés**
- **13 décès (39%) non liés ICD**

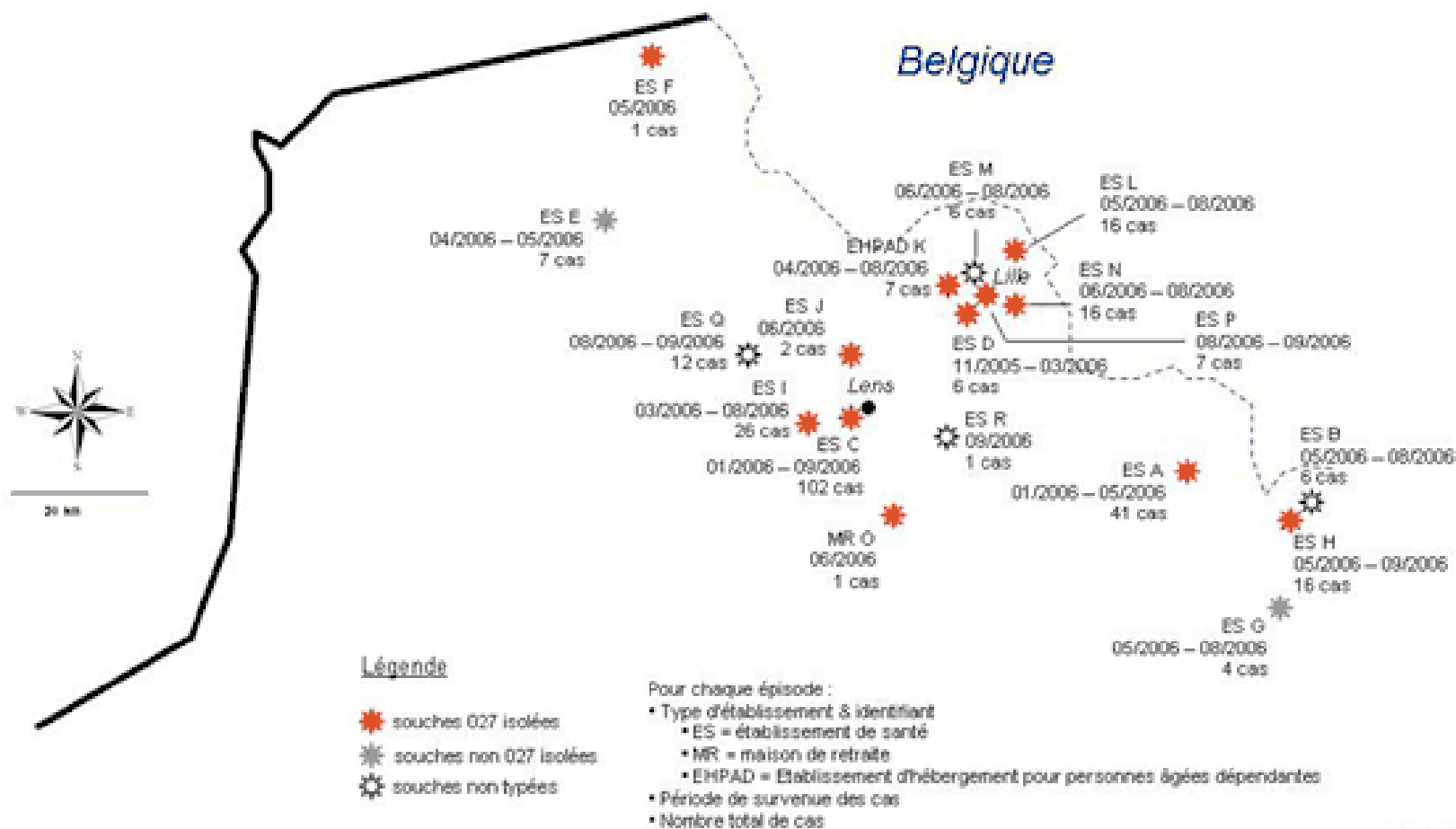
**Entre janvier et mars 2006: incidence de 13 à 116
CDAD/10 000 patients-jour**

- **14 souches typées**

11 PCR ribotype 027, toxinotype III

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 2006; 11 (5)

Carte - Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord-Pas de Calais, janvier à septembre 2006 (n=18)



Données InVS / CClin Nord / Hôpital Saint-Antoine / CNR Anaérobies (12/09/2006)



Tableau - Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord-Pas de Calais, janvier à septembre 2006 (n=18)

Etab.	Type de services concernés	Période (mm/aa)	Souches 027 (n) / souches typées (N)	Cas (N)		Décès (n)	Décès imputables à l'ICD (n)	Episode contrôlé	Encore présents (symptomatiques) au 11/09/2006
A	SSR, SLD, Médecine	01/06-05/06	17/23	41		14	0	Oui	0
B	Médecine	05/06-08/06	En attente	6	(a)	0	0	En cours	5
C	SSR, SLD, Médecine, Chirurgie	01/06-09/06	30/35	102		40	10	En cours	6
D	SSR	11/05-03/06	2/3	6		1	1	Oui	0
E	SSR, Médecine	04/06-05/06	0/12	7		1	1	Oui	0
F	Médecine	05/06	1/1	1		0	0	Oui	0
G	SSR	05/06-08/06	0/1	4	(f)	0	0	En cours	0
H	SSR	05/06-09/06	6/7	16		2	1	En cours	1
I	SSR	03/06-08/06	6/10	26	(b)	3	1	En cours	3
J	SSR	06/06	2/2	2		0	0	Oui	0
K	EHPAD	04/06-08/06	1/1	7		0	0	Oui	2
L	SSR, Médecine	05/06-08/06	6/6	16		3	1	En cours	2
M	Médecine	06/06-08/06	0/0	6	(c)	3	0	En cours	0
N	SSR, Médecine, Pédiatrie (1)	06/06-08/06	7/9	16		3	0	En cours	2
O	MR	06/06	1/1	1	(d)	0	0	Oui	0
P	Gériatrie, Transplantation	08/06-09/06	2/3	7	(e)	1	0	En cours	4
Q	Médecine, Gériatrie	08/06-09/06	En attente	12		0	0	En cours	11
R	Médecine	09/06	En attente	1		0		En cours	1
Total			81/114	266		71	15		37

Certains patients sont exclus du total car déjà comptés dans un autre établissement :

(a) : 2 patients transférés de H ; (b) 1 patient transféré vers C ; (c) : 5 patients transférés de K ;

(d) 1 patient transféré vers C ; (e) 1 patient transféré de K ; (f) 1 patient transféré vers L

(1) Le cas en pédiatrie concerne un enfant de 4 ans avec une diarrhée simple non compliquée.

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

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

Déclaration CClin, Ddass

- **Tout cas sévère d'ICD nosocomiale**
- **Tout cas groupés ou épidémie d'ICD**
- **Envoi souches centre de référence**

Conclusion

- Diffusion d'une souche de *Clostridium difficile*
- Hautement virulente
- Nécessité de diagnostic rapide
- Nécessité d'alerte rapide
- Traitement approprié
- Juste prescription des antibiotiques
- Mesure d'hygiène pour limiter sa diffusion

Prévention et contrôle

CClin Paris Nord

- Isolement technique et géographique
- Décontamination des surfaces (Eau de javel solution à 2,6% diluée au 1/5)
- Lavage des mains par un savon antiseptique (SHA non sporicides)
- Levée de l'isolement à l'arrêt de la diarrhée
- Traitement des porteurs sains inutile