



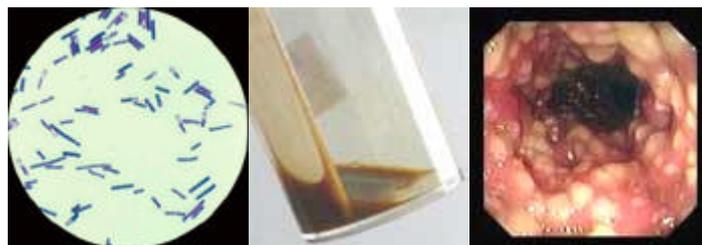
ENSP
ECOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Ingénieurs du Génie Sanitaire
Promotion 2005

ATELIER SANTÉ-ENVIRONNEMENT

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins



Présenté par :

Damien BRELIVET

Amélie GALARET

Béatrice JÉDOR

Référent pédagogique

M^{me} Michèle LEGEAS

R e m e r c i e m e n t s

Nous remercions particulièrement toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce rapport :

- notre référent pédagogique, Madame Legeas, enseignante à l'ENSP (département EGERIES) pour ses conseils avisés et sa contribution appuyée,
- monsieur Jean Carré, enseignant à l'ENSP (département EGERIES) pour avoir commandé les articles nécessaires à ce rapport.
- les autres enseignants de la filière génie sanitaire pour la formation de qualité qu'ils nous ont apportée,

Nous adressons également une pensée à *Clostridium difficile* pour sa participation intensive dans notre rapport et nous n'oublions pas les autres bactéries anaérobies sporulantes pour avoir enrichi notre réflexion.

Sommaire

PRÉAMBULE	1
INTRODUCTION.....	3
1 BACTÉRIOLOGIE	5
1.1 Généralités sur le genre <i>Clostridium</i>	5
1.2 Caractéristiques bactériologiques de <i>Clostridium difficile</i>	7
1.3 Principales toxines.....	8
1.4 Habitat de <i>Clostridium difficile</i>	10
2 PATHOLOGIES ENGENDRÉES PAR CLOSTRIDIUM DIFFICILE, DIAGNOSTICS, TRAITEMENTS ET ISSUES.....	11
2.1 Pathogénèse	11
2.2 Présentations cliniques.....	12
2.2.1 Diarrhée profuse.....	12
2.2.2 Colite pseudo-membraneuse.....	12
2.3 Diagnostics, traitements et issues.....	13
2.3.1 Diagnostics.....	13
2.3.2 Traitements.....	16
2.3.3 Issues.....	18
3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CARACTÉRISATION ET EXPOSITION AU DANGER	20
3.1 Définition d'infection nosocomiale	20
3.2 Données épidémiologiques disponibles.....	22
3.3 Facteurs de risques	24
3.3.1 Facteurs intrinsèques à la bactérie et à ses spores	24
3.3.2 Facteurs environnementaux.....	25
3.3.3 Facteurs influençant la contamination des personnes exposées.....	25
3.4 Exposition au danger.....	28
3.4.1 Sources d'exposition	28
3.4.2 Modalités et voies de l'exposition	28

3.4.3	A propos du risque	29
4	MESURES DE PRÉVENTION ET DE SURVEILLANCE.....	33
4.1	Mesures de prévention primaire.....	33
4.2	Mesures de prévention secondaire	34
4.3	Système de surveillance	38
4.4	Discussion	40
	CONCLUSION	41
	BIBLIOGRAPHIE	43
	GLOSSAIRE	- 47 -
	LISTE DES ANNEXES.....	- 51 -

Table des illustrations

Figure 1 : <i>Clostridium difficile</i> formant une spore	8
Figure 2 : Action des toxines et pathogénie des DACD [7]	9
Figure 3 : Modèle théorique de pathogénèse de diarrhée nosocomiale associée à <i>Clostridium difficile</i>	11
Figure 4 : Culture cellulaire de <i>Clostridium difficile</i> [6].....	14
Figure 5 : Traitement de la Colite à <i>Clostridium difficile</i> [8]	17
Figure 6 : Schéma explicatif des différentes sources d'infection.....	21
Figure 7 : Modalité d'exposition à <i>Clostridium difficile</i>	31
Tableau 1 : Espèces de <i>Clostridium</i> isolées chez des cas cliniques et leur fréquence.....	5
Tableau 2: Tests diagnostics pour <i>Clostridium difficile</i> [8].....	15
Tableau 3: Prévalence de <i>Clostridium difficile</i> et de ses toxines dans les selles de différentes populations [3]	23
Tableau 4 : Exemples d'interventions mises en œuvre pour réduire le taux des diarrhées nosocomiales liées à <i>Clostridium difficile</i> [3]	38

Liste des sigles utilisés

CPM : Colite pseudo-membraneuse

CDC : Center for Disease Control (Etats-Unis)

DACD : Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

DGS : Direction Générale de la Santé

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

EGERIES : Evaluation et GEstion des Risques liés à l'Environnement et au Système de Soins

I.N. : Infection Nosocomiale

QID: 4 fois par jour

TID: 3 fois par jour

PRÉAMBULE

Depuis peu, l'attention s'est focalisée sur *Clostridium difficile* en raison d'épidémies nosocomiales dans des hôpitaux du Québec en 2004 :

« *Clostridium difficile* a fait 217 morts à Montréal et Sherbrooke . »

« Le terme «épidémie», rejeté en juin par l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec (AMMIQ) pour qualifier la poussée de Clostridium difficile à Montréal et à Sherbrooke, a finalement été utilisé hier par son président pour qualifier l'explosion que connaît cette bactérie depuis le printemps 2003. Jugeant le problème sérieux, le ministre de la Santé a assuré que la mise en place d'un réseau de surveillance national progressait. »

(Presse canadienne : LE DEVOIR, édition du jeudi 21 octobre 2004).

« Le *Clostridium difficile* frappe en Ontario »

« L'hôpital Princess Margaret de Toronto révèle que 10 patients ont été infectés par la bactérie Clostridium difficile qui a fait une centaine de victimes au Québec l'an dernier. L'un des patients est mort, tandis que les neuf autres ont reçu leur congé de l'hôpital. »

(RADIO CANADA, le 25 mars 2005)

« La souche québécoise du *Clostridium difficile* est 20 fois plus toxique que d'autres »

« TORONTO - La souche à l'origine de l'épidémie mortelle de Clostridium difficile qui a frappé certains hôpitaux au Québec générerait 20 fois plus de toxines que plusieurs autres souches de cette bactérie, selon les conclusions des scientifiques américains et canadiens qui seront révélées ce lundi à l'occasion d'un congrès d'épidémiologistes. La découverte du Center for Disease Control d'Atlanta a été faite à partir d'échantillons prélevés sur des patients de Sherbrooke »

(Presse canadienne : LE DEVOIR, édition du 14 avril 2005)

Ces éléments ont conduit à la proposition de la réalisation de ce travail et confortent sa nécessité. L'objectif initial de ce travail était de faire le point sur les connaissances actuelles des différentes espèces de *Clostridium*, leur pathogénicité, leurs conditions de développement et de survie afin de définir les modalités de prévention et de

surveillance à développer dans l'avenir au regard des risques induits par ces germes dans les établissements de soin.

Les premières recherches bibliographiques effectuées ont amené aux conclusions que les connaissances microbiologiques sur le genre *Clostridium* étaient développées mais concernaient principalement quatre espèces : *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani* et *Clostridium perfringens*. A l'exception de *Clostridium tetani*, ces bactéries ne sont pas responsables d'infections nosocomiales par colonisation de l'environnement, mais produisent des toxi-infections alimentaires ou d'autres pathologies non nosocomiales. La faible quantité de publications scientifiques sur les autres bactéries du même genre nous a conforté dans l'idée que leur pouvoir pathogène est beaucoup plus faible et qu'elles n'ont pas causé jusqu'à présent d'épidémies aussi explosives que *Clostridium difficile*. Nous avons donc consacré l'essentiel de notre rapport à cette espèce.

INTRODUCTION

Le genre *Clostridium* a été créé par Prazmowski en 1880. Depuis cette période de nombreuses espèces de bactéries ont été classées dans ce genre et elles représentent aujourd'hui un groupe important parmi les procaryotes. Différentes espèces de *Clostridium* sont pathogènes comme *botulinum*, *tetani*, *perfringens* et *difficile* et ont provoqué au cours de l'histoire de nombreuses épidémies. Récemment des épidémies au *Clostridium difficile* ont touché le Canada.

La première colite pseudo-membraneuse a été observée en 1893 par John Finney chez une jeune femme suite à une opération chirurgicale [1]. Ce n'est que 30 ans plus tard que Hall et O'Toole ont isolé et caractérisé *Clostridium difficile* à partir de selles de nouveau-nés [2]. La pathogénicité de cette bactérie n'a été mise en évidence qu'à la fin des années 70 par l'équipe de Larson en Angleterre et par celle de Barlett aux Etats-Unis. Dès lors, l'intérêt porté à *Clostridium difficile* n'a cessé de croître en raison d'une part, de l'augmentation de la consommation d'antibiotiques qui a favorisé l'émergence de pathologies liées à cette bactérie et, d'autre part, des progrès réalisés en matière de diagnostic bactériologique. Il est aussi reconnu comme la première cause de diarrhée infectieuse acquise à l'hôpital par des patients adultes [3]. L'émergence des diarrhées associées à *Clostridium difficile* se situe dans le contexte d'une augmentation de la résistance bactérienne principalement en milieu hospitalier.

La surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé est un sujet qui s'intègre dans l'actualité de la prévention des infections nosocomiales avec l'impact médiatique lié aux épidémies à *Clostridium difficile* récentes. La survenue de ces épidémies liées à des agents non attendus a rappelé la nécessité d'évaluer les risques sanitaires induits par ces agents infectieux.

L'objet de cette étude est donc de présenter les connaissances actuelles sur *Clostridium difficile*, les pathologies qui lui sont associées, l'exposition à ces bactéries et les facteurs aggravant le risque de contamination des patients hospitalisés. Les dispositifs de prévention et de surveillance dans les établissements de soins seront ensuite abordés.

1 BACTÉRIOLOGIE

1.1 Généralités sur le genre *Clostridium*

Toutes les bactéries du genre *Clostridium* sont des bacilles Gram positif anaérobies strictes. Elles se développent dans une grande gamme de températures. La plupart des espèces sont mobiles et possèdent des flagelles péritriches. Elles sporulent quand les conditions sont défavorables. Ainsi, leur spore leur permet de se maintenir en milieu sec, chaud et aérobie. Elles dégradent les matières organiques en acides, alcool, CO₂, H₂ et en substances minérales mais elles sont incapables de réduire le sulfate ce qui permet de les différencier du genre *Desulfotomaculum* (autre bactérie anaérobie sporulante).

Il existe de nombreuses espèces différentes de *Clostridium*. Celles qui sont isolées dans des cas cliniques sont listées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Espèces de *Clostridium* isolées chez des cas cliniques et leur fréquence

ESPÈCE	FRÉQUENCE	ESPÈCE	FRÉQUENCE
<i>C aminovalericum</i>	Rare	<i>C. limosum</i>	Rare
<i>C barati</i>	Rare	<i>C malenominatum</i>	Rare
<i>C beijerinckii</i>	Rare	<i>C novyi A, B</i>	Rare
<i>C bifermentans</i>	Moyenne	<i>C. oroticum</i>	Rare
<i>C botulinum A, B,</i>	Rare	<i>C paraputrificum</i>	Faible
<i>C butyricum</i>	Faible	<i>C perenne</i>	Rare
<i>C cadaveris</i>	Faible	<i>C perfringens</i>	Forte
<i>C carnis</i>	Rare	<i>C pseudotetanicum</i>	Rare
<i>C clostridiiforme</i>	Rare	<i>C putrificum</i>	Rare
<i>C cochlearium</i>	Rare	<i>C ramosum</i>	Forte
<i>C difficile</i>	Faible	<i>C sartagoformum</i>	Rare
<i>C fallax</i>	Rare	<i>C septicum</i>	Faible
<i>C ghoni</i>	Rare	<i>C sordelli</i>	Moyenne
<i>C glycolicum</i>	Rare	<i>C spenoides</i>	Rare
<i>C hastiforme</i>	Rare	<i>C sporogenes</i>	Forte
<i>C histolyticum</i>	Rare	<i>C subterminale</i>	Faible
<i>C indolis</i>	Rare	<i>C tertium</i>	Faible
<i>C innocuum</i>	Moyenne	<i>C tetani</i>	Faible

Légende : classe des fréquences d'isolation des espèces

Rare	< 2 % des cas
Faible	2 à 5 % des cas
Moyenne	5 à 10 % des cas
Forte	10 à 30 % des cas

Il convient de préciser que le tableau ci-dessus complété d'après l'ouvrage « The Prokaryotes » [4] correspond uniquement aux fréquences d'isolement chez les malades. Les classes d'occurrence correspondent simplement à la fréquence d'isolation de telles ou telles espèces chez des personnes malades. D'autre part, l'amélioration des techniques d'isolement et de culture des bactéries anaérobies depuis la publication de ces résultats (1981) nous contraint à ne leur accorder qu'une faible confiance.

Les espèces de *Clostridium* associées aux infections humaines ont été isolées dans un large spectre de sources environnementales : sols, déchets, eaux usées, rivières, lacs, eau de mer, lait, légumes, viande fraîche, insectes, poissons, baleines, l'appareil intestinal humain et de nombreux animaux [4].

Le sol et les voies intestinales humaines et animales apparaissent comme l'habitat majeur.

Comme les *Clostridium* font partie de la flore normale ou en transit des voies respiratoires ou génitales, on peut s'attendre à les retrouver dans le sang, la lymphe et tous les tissus contaminés, colonisés ou infectés par ces sources endogènes.

En dehors des spécimens cliniques, les réservoirs environnementaux abritant ces espèces anaérobies sporulantes d'importance médicale sont les matières fécales, le sol, l'eau, les sédiments marins, les denrées alimentaires...

Le genre *Clostridium* est considérablement hétérogène du point de vue de la résistance à l'oxygène. Il inclut des espèces modérément aérotolérantes (*C. carnis*, *C. durum*, *C. histolyticum* et *C. tertium*) et d'autres comme *C. aminovalericum* peu tolérantes [4].

La pression partielle en oxygène maximale à laquelle la croissance des *Clostridium* est encore possible varie selon les espèces. Ainsi, d'après l'ouvrage « The Prokaryotes » [4], *C. haemolyticum* requiert une pression partielle en oxygène inférieure à 0.5 % pour pouvoir se développer tandis que *C. novyi* type A tolère une pression partielle en oxygène allant jusqu'à 3 %. De nombreux *Clostridium* stoppent leur croissance lorsqu'ils sont exposés à des pressions partielles en oxygène plus fortes mais survivent et se développent à nouveau lorsqu'ils sont replacés dans des conditions anaérobies.

Les cellules végétatives de *C. acetobutylicum*, *C. butyricum*, *C. clostridiforme* peuvent survivre à des expositions à l'oxygène pendant des heures tandis que *C. haemolyticum* et *C. novyi* ne résistent que pendant quelques minutes. Les données concernant *Clostridium. difficile* à ce sujet sont incomplètes.

La germination des spores est également affectée par l'oxygène. Bien que celles-ci soient très résistantes à l'oxygène et puissent être conservées dans de l'eau distillée ou dans un matériel sec durant des années, leur germination requiert des conditions anaérobies plus ou moins strictes.

Il convient de souligner que de telles conditions anaérobies peuvent être créées par une simple accumulation de matière organique qui induit une forte demande en oxygène par les bactéries aérobie qui le consomme. Les surfaces propres sont par conséquent moins aptes à permettre le développement des *Clostridium*.

1.2 Caractéristiques bactériologiques de *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est un pathogène opportuniste*.

C'est un bacille gram positif, de 0,5 à 1,9 µm de diamètre sur 3 à 16,9 µm de longueur. Il peut se regrouper en chaînettes de 2 à 6 cellules, généralement mobiles grâce à une ciliature péritriche ; il est recouvert d'une couche cristalline de surface. Il vit en anaérobiose stricte, sa température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C mais sa culture est également possible à 25 et à 45°C.

Les différentes caractéristiques de *Clostridium difficile* sont :

- indole –,
- glucose +,
- mannitol +,
- lactose –,
- galactose –
- fructose +
- esculine +,
- gélatine –,
- caséine –,
- lecithinase –,
- lipase –,
- proteolysis –.

Grâce à la présence de polysaccharides de surface, les *Clostridium difficile* résistent à la phagocytose.

Comme tous les *Clostridium*, *Clostridium difficile* est capable de sporuler afin de survivre dans des conditions qui lui sont défavorables. Les spores des *Clostridium difficile*

sont thermorésistantes, subterminales, ovales et déformantes. Elles peuvent persister sur un support inerte pendant des semaines voire des mois.

Figure 1 : *Clostridium difficile* formant une spore



1.3 Principales toxines

Certaines souches de *Clostridium difficile* sont capables de sécréter simultanément plusieurs toxines, plus ou moins toxiques. *Clostridium difficile* peut sécréter deux toxines cytotoxiques : la toxine A (appelée également entérotoxine*) et la toxine B (ou cytotoxine*). Ces deux toxines sont responsables du pouvoir pathogène de la bactérie. Toutefois, *in vitro*, l'activité de la toxine B est mille fois supérieure à celle de la toxine A [3].

Selon leur capacité à produire ces toxines, les souches de *Clostridium difficile* peuvent être classées en quatre groupes [5] :

- les souches A- / B-
- les souches A+ / B+
- les souches A- / B+
- les souches A+ / B- ne sont jamais mentionnées

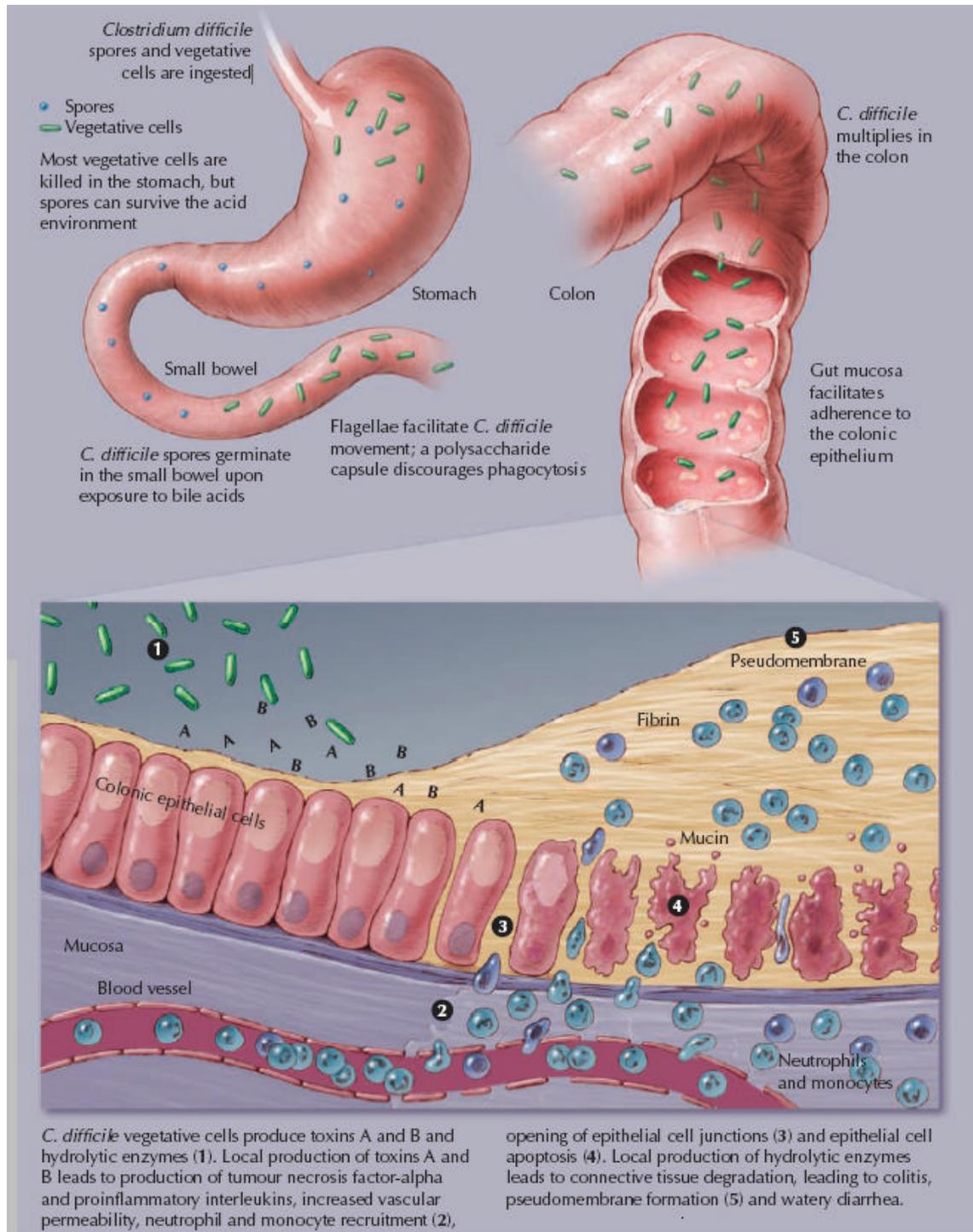
Les souches produisant la toxine B sont naturellement pathogènes. La majorité des souches produisent simultanément les toxines A et B [6]. Les souches A- / B+ sont très rares en France (environ 1,5%) mais elles représenteraient jusqu'à 3 % des souches anglaises et galloises. De plus, elles ont été mises en évidence lors d'une épidémie observée au Canada en 1998. Les souches non toxigènes sont considérées comme non virulentes [5].

Les toxines se lient aux récepteurs des cellules épithéliales de l'intestin, pénètrent dans les cellules par endocytose* et sont ensuite libérées dans le cytoplasme. Elles entraînent une dégradation de l'actine*, une activation des mécanismes

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

apoptotiques* et un réagencement cytosquelettique. Ce dernier conduit à un arrondissement des cellules et à une altération des jonctions cellulaires. Il en résulte une augmentation de la perméabilité provoquant une fuite d'eau d'où les diarrhées [5].

Figure 2 : Action des toxines et pathogénie des DACD [7]



La toxine A agit sur les neurones, modifie la libération du calcium et altère le chimiotactisme* des neutrophiles ainsi que l'activation des macrophages et l'induction de la libération des médiateurs inflammatoires. La toxine B, qui semble renforcer l'action de la toxine A, est décelable par ses effets cytotoxiques sur plusieurs milieux cellulaires. Ces effets permettent de diagnostiquer la présence de *Clostridium difficile* [3].

L'activité des toxines dans l'intestin se traduit finalement par une sécrétion liquidienne, des dommages sur la muqueuse et une inflammation interstitielle. Elle diminue notablement à température ambiante ou lors d'une congélation à – 80°C [6].

1.4 Habitat de *Clostridium difficile*

Une étude publiée en 1996 et réalisée dans la région de Cardiff montre que *Clostridium difficile* est largement répandu dans le milieu extérieur. Cette bactérie a en effet été isolée dans :

- 87,5% des 16 échantillons d'eau prélevés dans quatre rivières différentes,
- 46,7% des échantillons d'eau prélevés dans des lacs,
- 44% des 15 échantillons d'eau de mer,
- 50% des 8 échantillons d'eau de piscines,
- 21% des 104 prélèvements de sol,
- 2,4% des 300 échantillons de végétaux crus.

Cette bactérie est donc très répandue dans le sol ou l'eau (sous forme sporulée). Elle est présente dans l'intestin de l'homme et de nombreuses espèces animales (y compris les oiseaux et les reptiles). On la retrouve également en milieux hospitaliers, dans les centres de la petite enfance et les foyers pour personnes âgées où elle se propage par voie fécale orale.

Chez l'homme, le portage varie de 0 à 3% chez les adultes et peut atteindre 6 à 11% chez les personnes ayant été hospitalisées ou traitées aux antibiotiques [5]. *Clostridium difficile* est mis en évidence chez 20 à 50 % des patients hospitalisés [7]. Les nourrissons et les enfants en bas âge sont plus susceptibles que les adultes d'être des porteurs asymptomatiques. En effet, on estime que 15 à 63% des nouveau-nés, 3 à 33% des nourrissons et des tout-petits de moins de deux ans et jusqu'à 8,3% des enfants de plus de deux ans sont des porteurs asymptomatiques [9]. L'absence de symptômes chez le nouveau-né, malgré de fortes concentrations de toxines dans les selles, pourrait être liée à une immaturité des récepteurs des toxines.

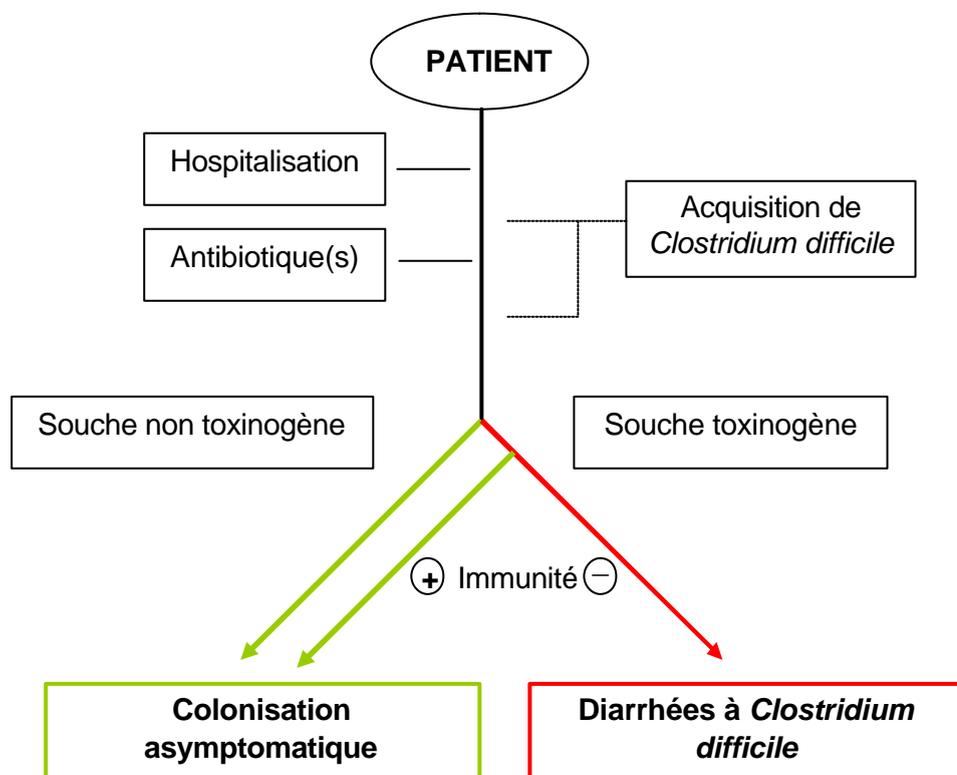
2 PATHOLOGIES ENGENDRÉES PAR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, DIAGNOSTICS, TRAITEMENTS ET ISSUES

2.1 Pathogénèse

Quand l'équilibre entre les différentes bactéries de l'intestin est rompu, *Clostridium difficile* peut prendre le dessus et causer certaines pathologies.

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* représente environ 20 % des diarrhées acquises à l'hôpital. Bien que peu d'adultes soient porteurs sains de cette bactérie, 20 à 50 % des patients peuvent l'acquérir lors de séjours hospitaliers (Québec, 2004). La minorité d'entre eux (15 et 50 %) développera une maladie clinique, en général sous l'effet d'une antibiothérapie, la majorité de ces patients restant asymptomatique [8]. La protection contre ces maladies semble être déterminée par la capacité du patient à fabriquer des anticorps contre les toxines du *Clostridium difficile* (figure 3)[8].

Figure 3 : Modèle théorique de pathogénèse de diarrhée nosocomiale associée à *Clostridium difficile*



2.2 Présentations cliniques

Les infections liées à *Clostridium difficile* sont très variables en terme de gravité, allant de la simple diarrhée transitoire à la colite pseudo-membraneuse, et s'accompagnent d'une odeur caractéristique de para-crésol (crottin de cheval). Dans des cas plus rares, l'infection peut se traduire par un iléus* sans diarrhée préalable.

Dans plus de 90 % des cas [8], ces infections surviennent durant une antibiothérapie ou à sa suite (cf. 3.3.3).

2.2.1 Diarrhée profuse

La diarrhée profuse est la maladie la plus souvent associée à *Clostridium difficile* chez l'enfant. Les toxines produites par *Clostridium difficile* provoquent une sécrétion liquidienne dans les cellules intestinales ce qui entraîne une diarrhée profuse. Toutefois, cette bactérie est très souvent décelée chez les enfants asymptomatiques, il est donc difficile de prouver que *Clostridium difficile* est seul responsable de ce syndrome, le plus souvent bénin. En effet, d'autres agents peuvent provoquer une diarrhée sécrétoire légère, dont *Escherichia coli*, les virus entériques (rotavirus, adénovirus entériques,...), les espèces de *Giardia* ou de *Cryptosporidium*.

Clostridium difficile est isolé dans 25 à 50 % des cas de diarrhées post-antibiotiques ; ses toxines sont présentes dans 10 à 25 % des cas [3].

2.2.2 Colite pseudo-membraneuse

La colite pseudo-membraneuse (CPM) se caractérise par une infiltration inflammatoire intense de la muqueuse du côlon et du rectum ainsi que par la présence de fausses membranes fibrineuses adhérentes à la muqueuse. Les principaux signes cliniques sont une diarrhée allant en s'aggravant, des douleurs abdominales diffuses, une fièvre élevée (39,5 à 40,5°C), une leucocytose*, une toxicité systémique et la présence de mucus, de leucocytes voire de sang occulte dans les selles (26 % des patients [10]). La survenue d'hémorragie digestive est rare (aucune donnée chiffrée).

La complication la plus redoutée est une dilatation massive du colon, appelée mégacôlon* toxique, qui peut entraîner une perforation intestinale et nécessiter une colectomie* [8].

Le taux de mortalité est de 0,6 % mais peut atteindre 35 à 50 % lors de la survenue d'un mégacôlon* toxique.

2.3 Diagnostics, traitements et issues

2.3.1 Diagnostics

En milieu hospitalier, le diagnostic est plus compliqué du fait que les diarrhées sont un symptôme fréquent et que seulement 15 à 30 % d'entre elles sont dues à *Clostridium difficile*. Mais contrairement aux autres diarrhées, la diarrhée associée à *Clostridium difficile* est le plus souvent accompagnée d'une leucocytose* et d'une odeur caractéristique comme nous l'avons vu précédemment. La DACD doit toujours être suspectée lorsqu'un patient présente une nouvelle diarrhée sans autre cause évidente, accompagnée ou non de douleurs abdominales, d'un iléus, d'une fièvre ou d'une leucocytose. La diarrhée se définit par un minimum de trois selles molles ou liquides sur une période de 24 heures [8].

Le diagnostic d'une infection à *Clostridium difficile* repose sur la mise en évidence de la bactérie et de ses toxines à l'aide de différentes méthodes.

Aucune donnée sur le temps minimum entre l'infection du patient et la détection possible des germes par ces différentes méthodes n'est disponible.

A) Culture cellulaire

La recherche de la toxine B sur culture cellulaire est l'outil de diagnostic de référence. Elle s'effectue sur des prélèvements de selles fraîches ou conservées à + 4°C. En effet, les toxines se dénaturent à 22°C et les formes végétatives de *Clostridium difficile* perdent rapidement leur viabilité quand le prélèvement est conservé dans une atmosphère normale. Le filtrat du fécès est mis en contact avec un tapis cellulaire. L'effet cytotoxique se caractérise par l'étirement et l'augmentation de la réfringence des cellules puis par le détachement et l'arrondissement des cellules (voir figure 4). Ces effets sont recherchés après 6, 24 et 48 voire 72 heures d'incubation. L'effet cytotoxique est principalement dû à l'action de la toxine B.

Cependant, cette technique n'est pas standardisée et nécessite une infrastructure lourde. Les résultats sont obtenus dans un délai de trois jours. D'autre part, la sensibilité* de cette recherche est imparfaite sur une première selle mais elle augmente lorsque le test est répété (cf. tableau 2).

Figure 4 : Culture cellulaire de *Clostridium difficile* [6]



A gauche tapis cellulaire normal, à droite arrondissement des cellules dû à *Clostridium difficile*

B) Détection immuno-enzymatique

Différents tests rapides basés sur la détection immuno-enzymatique de la présence de la bactérie (glutamate déshydrogénase) et des toxines A et/ou B au moyen d'anticorps existent. La détection de la bactérie est très sensible (90-98%) mais peu spécifique (70-80%) alors que la détection des toxines est moins sensible (70-80%) mais plus spécifique (>90%) [8]. Selon certains experts, la combinaison de ces tests pourrait augmenter la et la spécificité* de la réponse.

Ces tests rapides (résultat en moins de trente minutes) et de manipulation simplifiée, permettent d'orienter rapidement la conduite clinique, d'éviter les traitements inutiles avec des antibiotiques spécifiques aux diarrhées à *Clostridium difficile*, ou au contraire de prendre des mesures supplémentaires de précaution.

C) Détection par PCR

Il est également possible de rechercher les gènes codant pour les toxines A et B par amplification génétique en utilisant la technique de chaîne de réactions de polymérisation (PCR). Cela permet d'avoir un diagnostic rapide (de 1 à 6 heures) avec une sensibilité* supérieure à 90 % et une spécificité* de 100 % [8]. Toutefois, à l'heure actuelle, ces techniques ne sont pas disponibles commercialement et ne sont réalisables que dans certains laboratoires de recherche.

D) Diagnostic clinique

Le diagnostic peut également être établi grâce à la visualisation de pseudomembranes typiques par endoscopie recto-colite, avec ou sans confirmation par biopsie de la lésion. Cette méthode est utile quand les autres tests ne sont pas réalisables (présence d'un iléus*, le patient souffre de rétention aiguë, il n'y a pas de selles), ou quand la recherche de toxine est négative mais que le diagnostic est fortement suspecté.

E) Récapitulatif des différents tests :

Tableau 2: Tests diagnostics pour *Clostridium difficile* [8]

TEST	Avantages	Inconvénients	Sensibilité	Spécificité
Culture cellulaire	Diagnostic de « référence »	<ul style="list-style-type: none"> Long : 24 à 72 h Non disponible dans tous les laboratoires 	85-90% (79% sur les 1 ^{ères} selles, augmente à 91% quand le test est répété)	100%
Détection des effets cytopathogènes dus principalement à la toxine B				
Détection immunoenzymatique tests rapides	<ul style="list-style-type: none"> Rapidité (quelques heures voire quelques heures) Commercialisés 	Plus chers		
Toxines A+ / B-			70-92%	97-100%
Toxine A seule			33-82%	89-100%
Bactérie (glutamate déshydrogénase) et toxine A			80-72%	82-92%
PCR	Rapidité (1 à 6h) Fiabilité	<ul style="list-style-type: none"> Equipement spécifique disponible dans un nombre limité de laboratoires Non disponible commercialement 	91-97%	100%

Pour toutes ces méthodes de diagnostic, il est important de souligner qu'un test négatif n'exclue pas de façon définitive le diagnostic d'une diarrhée à *Clostridium difficile* : le test peut être faussement négatif notamment si la concentration en toxine est inférieure au seuil de détection du test. Il est donc important de répéter l'analyse si la situation clinique le justifie. *A contrario*, un résultat positif sans symptôme associé ne constitue pas un cas de DACD et ne nécessite pas de traitement en tant que tel.

D'autre part, il n'est pas recommandé de faire un test de contrôle en fin de traitement de la diarrhée associée à *Clostridium difficile*, ni de tester les personnes asymptomatiques qui ont pu être en contact avec le malade.

De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la ou les techniques à privilégier, seules ou en association.

2.3.2 Traitements

Lors d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD), il faut tout d'abord étudier la possibilité de cesser le traitement antibiotique éventuellement au cours. En effet, l'arrêt seul de ce traitement peut suffire à stopper la diarrhée dans 20 à 25 % des cas [10]. Cependant, l'arrêt de l'antibiothérapie ou la substitution par un autre antibiotique moins impliqué dans la cause de DACD n'est pas toujours possible compte tenu de la situation clinique du malade. Dans ces cas là, il est préférable de continuer le traitement contre *Clostridium difficile* une semaine après l'arrêt de l'antibiothérapie initiale. L'usage de péristaltiques ou de narcotiques peut aggraver la pathologie car ils diminuent la mobilité intestinale et par conséquent l'élimination des toxines. Il faudra également compenser les pertes liquidiennes et électrolytiques.

Depuis quelques années le traitement des DACD a peu évolué. Il repose principalement sur deux antibiotiques :

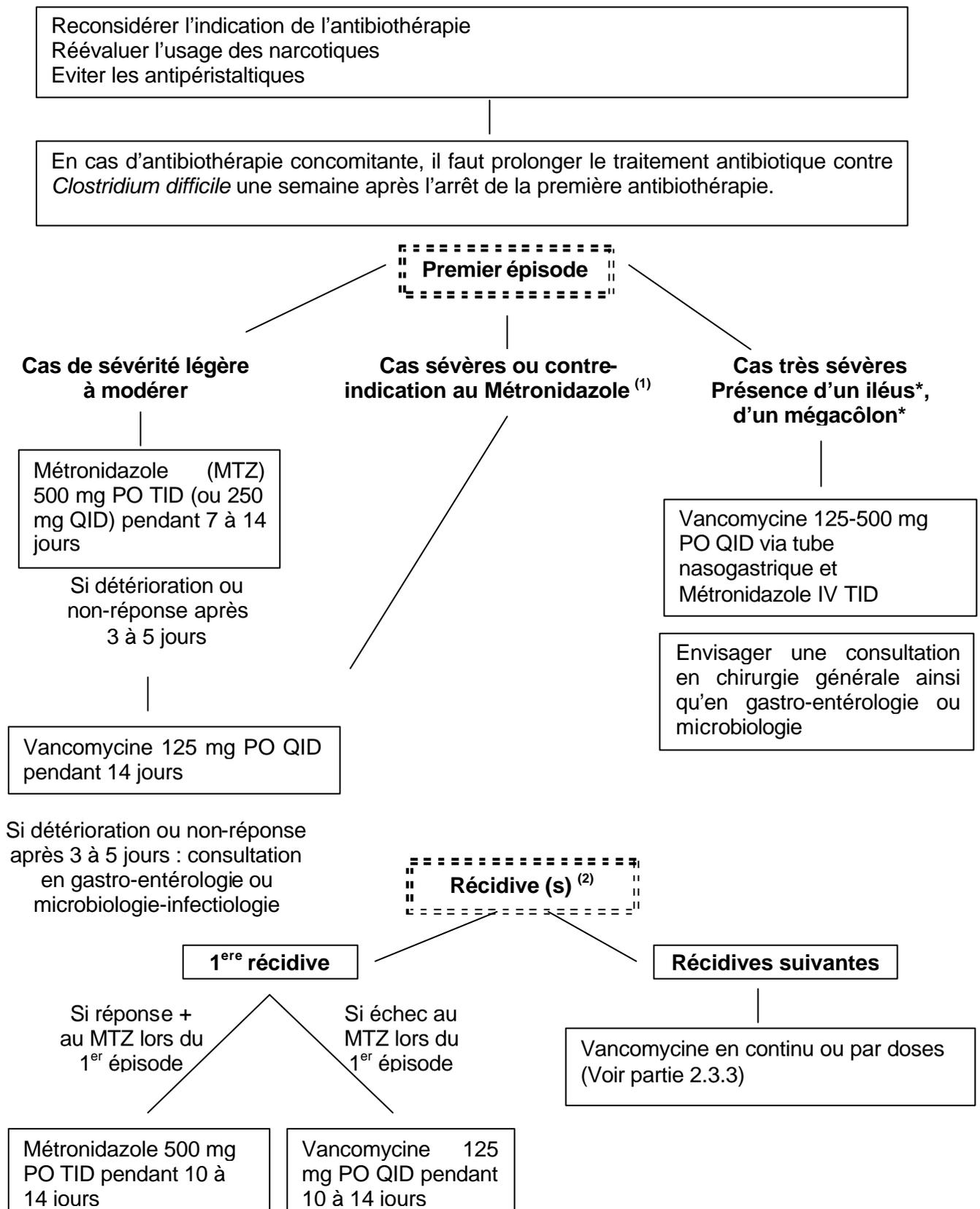
- le Métronidazole
- la Vancomycine.

Ces deux antibiotiques ont une efficacité clinique comparable en terme de taux de guérison ou de récives. La durée des symptômes semblerait être plus courte lors du traitement par la Vancomycine (3 jours contre 4,6 en moyenne pour le traitement au Métronidazole) [11]. Toutefois, la Vancomycine, plus coûteuse, peut favoriser l'émergence de bactéries résistantes, notamment les Entérocoques ; elle doit donc être réservée aux cas sévères ou sans amélioration suite au traitement par Métronidazole et aux récives multiples [3][8].

Malheureusement, ces deux antibiotiques présentent de nombreuses contre-indications et de nombreux effets secondaires (Cf. Annexe II).

La figure 5 ci-dessous résume la démarche à suivre. Elle a été établie grâce à l'expérience acquise au Québec lors des récentes épidémies de 2004.

Figure 5 : Traitement de la Colite à *Clostridium difficile* [8]



(1) pour déterminer le degré de sévérité (voir annexe I)

(2) toujours reconfirmer le diagnostic

D'autres traitements peuvent être envisagés pour les cas sévères.

Les DACD étant dues en partie à l'absence d'une flore bactérienne normale dans l'intestin qui réprimerait le développement de *Clostridium difficile*, quelques auteurs relatent l'utilisation d'une mixture de souches bactériennes fécales concoctée en laboratoire et administrée par voie intra-rectale ou par tube nasogastrique [8] afin de restaurer la flore intestinale. Bien que cette méthode puisse sembler manquer d'« esthétique », le taux de réussite serait élevé pour les cas difficiles [10]. Mais cette technique n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et l'avis de spécialistes est requis avant d'y avoir recours [8].

La capacité des probiotiques* à prévenir, voire à traiter, les pathologies engendrées par *Clostridium difficile* reste encore à prouver. D'une part, les études varient selon l'espèce étudiée, sa dose et la mode d'administration. D'autre part, il existe très peu de données sur la sécurité de ces agents, des cas de bactériémie* ayant été rapportés. Il faudra donc éviter d'utiliser des probiotiques chez les patients immunosupprimés notamment [8].

2.3.3 Issues

De façon générale, plus le traitement sera précoce, plus l'amélioration sera rapide. Dans la plupart des cas, la santé du patient s'améliorera après quelques jours de traitement et une guérison complète est observée après 10 jours. En général, la dissémination de *Clostridium difficile* est considérée comme fortement réduite 48 heures après l'arrêt des symptômes.

Le pronostic de rétablissement complet est excellent chez les enfants auparavant en bonne santé et souffrant d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile*.

Les **récidives** après un traitement efficace sont très fréquentes : de 10 à 30 % après un premier épisode [8]. Plus de la moitié des malades récidiveront plus d'une fois (jusqu'à 65 % de récurrence), en moyenne trois fois (entre deux et neuf récurrences).

Les récurrences apparaissent en moyenne dans les 8 jours suivant la fin du traitement (minimum 1 jour, maximum 42 jours) [10].

Elles sont dues à une infection :

- par la même souche bactérienne quand aucun des deux antibiotiques normalement utilisés n'a été efficace, on parle alors de **rechute** (deux tiers des patients) ;

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

- par une nouvelle souche de *Clostridium difficile*, on parle alors de **réinfection** (un tiers des patients [10]).

Le risque de rechute semble être plus élevé chez les femmes, les personnes âgées, chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, celles qui ont récemment subi une opération au niveau de l'abdomen et suivi un traitement antibiotique supplémentaire [10].

Selon certaines études, les récurrences pourraient être dues à l'incapacité du patient à fabriquer des anticorps actifs contre les toxines [8].

Le **traitement** de la première rechute se fait par Métronidazole 500 mg pendant 10 à 14 jours. S'il n'y a pas de réponse, il faut alors utiliser de la Vancomycine par voie orale (efficace dans 90 % des cas) (cf. figure 5).

En cas de **récidives multiples**, deux traitements à base de Vancomycine sont possibles :

- soit 125 mg toutes les 6 heures pendant 7 jours puis toutes les 12 heures (7 jours) et enfin toutes les 24 heures (14 jours) avec un risque de rechute de 31 % ;
- soit 125 à 500 mg tous les 2 à 3 jours pendant 3 semaines, ce traitement est dit en « doses pulsées ».

Il est possible de coupler ces deux méthodes en respectant cet ordre d'administration.

La dernière méthode permet d'alterner les périodes sans antibiotique et les périodes avec antibiotiques. La première dose d'antibiotique oblige *Clostridium difficile* à se mettre sous forme sporulée. Durant la période suivante sans antibiotique, les spores redeviennent végétatives ; elles seront tuées par la prise d'antibiotiques suivante [10].

3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CARACTÉRISATION ET EXPOSITION AU DANGER

3.1 Définition d'infection nosocomiale

Les établissements de soins doivent faire face à de nombreuses infections qui peuvent être séparées en deux types :

- l'infection communautaire : l'infection est dite « importée », c'est-à-dire qu'elle est présente au moment de l'admission dans le service.
- l'infection d'acquisition nosocomiale, c'est-à-dire qu'elle apparaît au cours ou à la suite de l'hospitalisation et qu'elle est absente lors de l'admission à l'hôpital.

Les Infections Nosocomiales (IN) sont des complications reconnues survenant suite à la prestation de soins de santé en tout genre dans un milieu hospitalier. Elles sont le résultat d'interaction entre l'hôte, son état médical de base, les organismes pathogènes de sa flore microbienne et de son environnement et de leurs modes de transmissions [8].

On parlera d'IN lorsque l'infection se déclare plus de 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation, lorsque celle-ci est connue) et moins de 48 heures après la sortie. Il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection. Une infection du site opératoire sera nosocomiale si elle survient dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a mise en place de matériel étranger.

Les IN peuvent être acquises par le patient au cours de son hospitalisation mais également par le personnel soignant durant son exercice professionnel.

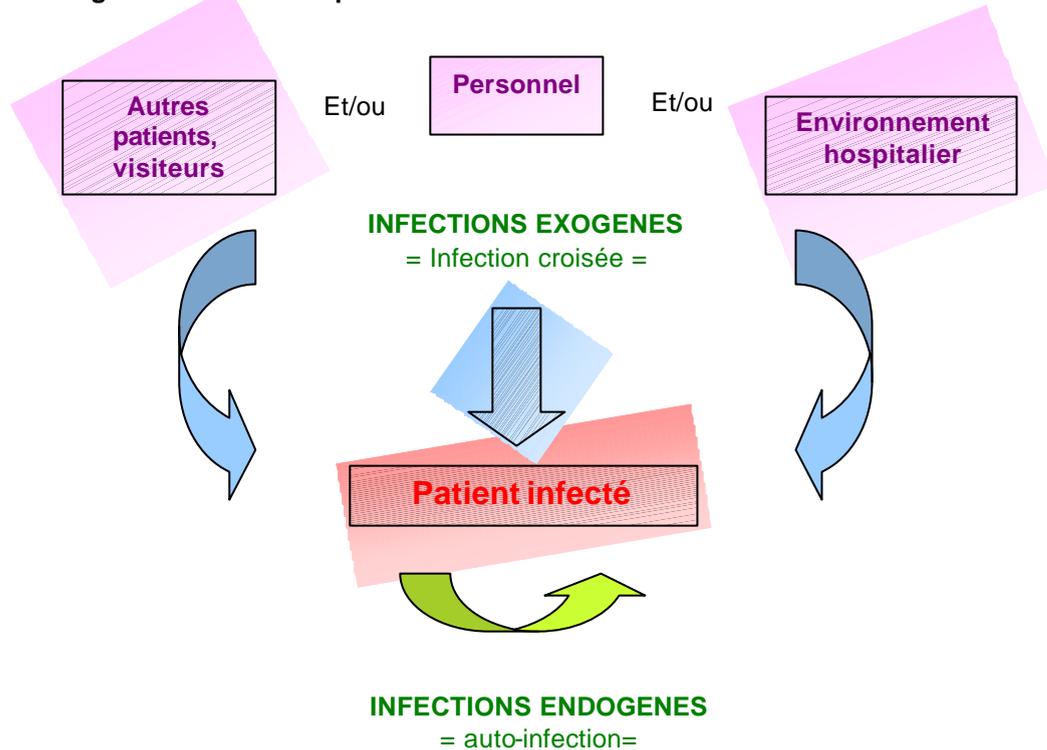
Ces infections peuvent avoir diverses origines :

- infection d'origine endogène : le malade s'infecte avec ses propres germes à cause d'un acte invasif et/ou à cause d'une fragilité particulière, il s'agit d'auto-infection ;
- infection d'origine exogène : il s'agit dans ce cas-là d'infections croisées, c'est à dire :

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

- d'infections croisées, transmises d'un malade à l'autre par les mains ou les instruments de travail du personnel médical ou paramédical ;
- d'infections provoquées par les germes portés par le personnel ;
- d'infections liées à la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, matériel, alimentation...).

Figure 6 : Schéma explicatif des différentes sources d'infection



D'après l'étude de la DGS, la DHOS et du comité technique nationale des infections nosocomiales [13], les infections nosocomiales sont presque toujours associées à une transmission interhumaine, à la contamination de dispositifs médicaux ou d'un liquide normalement stérile. Pour les micro-organismes provenant du tube digestif, de la peau, des muqueuses humaines, la transmission interhumaine directe est supposée fortement prépondérante par rapport à la transmission à partir de l'environnement et cela malgré une capacité élevée de survie de ces microorganismes.

La mortalité qui leur est attribuée avoisinerait en France 7000 voire 8000 décès annuels, et la prévalence* globale des IN est de 6,7% ce qui situe la France dans la moyenne européenne qui varie de 5 à 12%. Les conséquences économiques ne sont donc pas négligeables.

Dans un établissement de soin, les locaux présentent un niveau de risque variable suivant les patients qui y séjournent et les soins qui y sont délivrés.

Les principales «zones à environnement microbien maîtrisé», où l'on maîtrise mieux les sources de biocontamination à l'aide de moyens spécifiées, correspondent aux services suivants :

- Blocs opératoires,
- Les salles d'imagerie interventionnelle ou d'endoscopie
- Néonatalogie, onco-hématologie
- Services pratiquant des greffes ou accueillant des brûlés [13].

3.2 Données épidémiologiques disponibles

La diarrhée est probablement l'effet secondaire le plus fréquent d'une antibiothérapie : en effet il est estimé que 15 % environ des patients hospitalisés sous antibiotiques présenteront une diarrhée [8]. Le *Clostridium difficile* serait responsable de 15 à 30 % de ces diarrhées nosocomiales et serait ainsi la principale cause infectieuse de diarrhées nosocomiale chez l'adulte.

Les diarrhées à *Clostridium difficile* surviennent sous forme de vagues épidémiques dans des services à risque (réanimation, maladies infectieuses, hématologie, orthopédie et gériatrie). Le nombre d'épidémies rapportées dans la littérature est passé de moins de 10 par an dans les années 80, à 10 à 20 par an entre 1986-1993. En 1994, plus de 30 épidémies ont été décrites, tant aux Etats-Unis qu'en Europe [3].

En dehors d'un contexte épidémique, les études rapportant des taux d'incidence* en milieu hospitalier sont peu nombreuses, en raison de l'absence de surveillance spécifique dans presque la totalité des pays. Peu d'études ont été faites sur les diarrhées à *Clostridium difficile* en dehors du secteur hospitalier de soins de courte durée. Cependant l'incidence* en milieu communautaire est nettement inférieure à celle observée en milieu hospitalier [8].

Des études réalisées au Canada ont montré une forte augmentation de l'incidence* des DACD depuis 1997. En effet, une étude réalisée pendant un mois en 1997 sur 19

établissements avait montré une incidence* de 5,9 / 1000 patients admis. En 2003, ce taux était de 13,1 ‰. En 2004, plusieurs hôpitaux de la région de Montréal ont rapporté une incidence* moyenne de 28,2 / 1000 admissions soit 4 à 5 fois plus que le taux de 1997 [8]. D'autre part, l'incidence* des DACD semble suivre une variation saisonnière selon des études récentes [8]. En effet, le nombre de nouveaux cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* est maximal en fin d'hiver et au début du printemps alors qu'il est faible durant l'été. Cette variation reflète vraisemblablement la variation des prescriptions d'antibiotiques.

En cas d'épisode infectieux dans un service hospitalier, le portage de *Clostridium difficile* peut aller jusqu'à 32% des patients. En effet, les personnes malades excrètent de nombreux germes capables de résister dans le milieu extérieur sous forme sporulée ; les spores peuvent alors être disséminées soit par les mains du personnel soignant, soit par objets contaminés, soit par du matériel médical. En milieu hospitalier, les risques de contamination sont favorisés par la promiscuité des malades et par une utilisation importante des antibiotiques.

L'acquisition nosocomiale varie entre 2,5 et 32,2% selon le type de service et la présence ou d'une situation épidémique [3].

Des enquêtes épidémiologiques montrent que plus de 95 % des cas de colites pseudo-membraneuses sont liées à la colonisation de l'intestin par des souches de *Clostridium difficile* toxigènes [3].

Tableau 3 : Prévalence de *Clostridium difficile* et de ses toxines dans les selles de différentes populations [3]

Population étudiée	Taux d'isolement de <i>Clostridium difficile</i> (%)	Présence de toxine (%)
Patients atteints de CPM post-antibiotiques	95 à 100	95 à 100
Patients atteints de diarrhée post-antibiotiques sans CPM	25 à 50	10 à 25
Adultes sains	< 3	< 1
Nouveau-nés sains	5 à 70	5 à 63

3.3 Facteurs de risques

Les facteurs de risques d'une infection à *Clostridium difficile* sont multiples et impliquent les propriétés intrinsèques de la bactérie, les traitements reçus et l'état du patient ainsi que les facteurs épidémiologiques locaux.

3.3.1 Facteurs intrinsèques à la bactérie et à ses spores

En premier lieu, la capacité à sporuler des *Clostridium difficile* leur assure naturellement une longue persistance (jusqu'à plusieurs mois) dans l'environnement et constitue une des différences les plus importantes avec les autres bactéries susceptibles de déclencher des infections nosocomiales.

Quand les conditions du milieu deviennent favorables au développement des formes libres, les spores peuvent revenir sous forme végétative et permettre la contamination du milieu par davantage de cellules (desporulation suivie d'une multiplication des cellules). L'ingestion de spores qui vont redevenir végétatives, comme de cellules végétatives est susceptible de provoquer une infection. Il n'est donc pas suffisant d'éliminer les cellules libres pour éradiquer le risque infectieux.

Il a été démontré d'autre part que les spores de *Clostridium difficile* peuvent survivre de quelques semaines à plusieurs mois sur les surfaces, par exemple sur les poignées de porte [8].

De plus, ces spores résistent notamment à l'alcool et à l'ammonium quaternaire. L'utilisation de ces deux produits en tant que désinfectant unique va alors permettre l'élimination d'autres microorganismes et ainsi favoriser le développement des bactéries anaérobies sporulantes [12].

Enfin, il semblerait que les souches de *Clostridium difficile* responsables d'épidémies produisent significativement plus de spores que les souches non prévalentes [8]. Ceci augmente alors la capacité des souches dangereuses à contaminer l'environnement d'un établissement de soin.

3.3.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont susceptibles d'influencer le développement des *Clostridium difficile* dans l'environnement hospitalier.

La survie et la multiplication des *Clostridium difficile* influencent la nature et l'importance de la colonisation environnementale ainsi que la capacité de l'environnement hospitalier à devenir un réservoir.

Plusieurs paramètres sont susceptibles de favoriser la croissance et la persistance de ces bactéries dans un établissement de soin :

- La capacité des **surfaces** à permettre le développement des bactéries est le principal d'entre eux. La présence de matière organique sur ces surfaces joue un rôle déterminant à ce niveau. En effet, elle apporte à la fois les nutriments nécessaires à la croissance et à la multiplication des bactéries et diminue localement la pression partielle en oxygène en permettant ainsi aux bactéries anaérobies de se développer. La présence de biofilms bactériens au niveau de ces surfaces dépend directement de l'hygiène des surfaces et des désinfections pratiquées.
- Les conditions d'**humidité** favorisent également le développement des bactéries anaérobies dans leurs formes végétatives mais il convient de rappeler que dans tous les cas, les spores persistent même en milieu d'hygrométrie très faible.

3.3.3 Facteurs influençant la contamination des personnes exposées

A) Soins reçus par le patient :

a) Antibiothérapie :

Elle constitue le principal facteur de risque précipitant l'émergence clinique de la maladie liée à *Clostridium difficile*. Les antibiotiques vont agir en perturbant la composition des flores intestinales et faciliter ainsi l'implantation de *Clostridium difficile*. Elle pourrait également avoir un effet sur l'adhésion colique et sur la régulation de la production de toxines. Les molécules les plus fréquemment incriminées sont celles ayant un spectre d'action large et celles susceptibles de perturber fortement les flores. Pratiquement tous les antibiotiques, sauf les aminosides par voies parentérales, sont impliqués dans la survenue d'infection à *Clostridium difficile*. La Clindamycine, les Céphalosporines et

l'Ampicilline sont impliquées dans 90% des cas en milieu hospitalier [14]. Ceci peut s'expliquer par le risque intrinsèque de chaque molécule mais aussi par la fréquence de prescription de certains antibiotiques. Inversement, le Cotrimoxazole, la Rifampicine, la Tétracycline et les Quinolones sont plus rarement en cause car ils ont une faible activité sur la flore anaérobie du tube digestif. De manière paradoxale, certains antibiotiques actifs sur *Clostridium difficile* peuvent déclencher un épisode infectieux. En effet, les spores, résistantes à tout antibiotique, vont pouvoir germer et donner des formes végétatives qui vont coloniser l'intestin dès que la pression exercée par les antibiotiques diminue. Le plus souvent, les cas de colonisation ou d'infection à *Clostridium difficile* surviennent suite à une antibiothérapie prolongée ou à une suite d'association d'antibiotiques mais ils peuvent aussi avoir lieu après une dose unique.

Des odds ratio calculés pour de nombreux antibiotiques sont significativement supérieurs à un [15]. La Cefotaxime et la Ceftazidime représenteraient les associations les plus significatives avec la DACD (respectivement 36,2 ; IC_{95%}= [19 - 68,9], et 28,8 ; IC_{95%}= [12,7 - 65,1])

La méta-analyse, réalisée par Bignardi dans son étude [15], montre une association significative entre la prise d'antibiotiques (tous confondus) et le portage de *Clostridium difficile* OR = 4,2 (IC_{95%}= [3,1 - 5,9]) ainsi qu'entre la prise d'antibiotiques et la DACD OR=5,9, (IC_{95%}= [4,0 - 8,5])

En milieu hospitalier, l'association de plusieurs molécules thérapeutiques est courante. En plus de la durée de l'antibiothérapie, cette association constitue un facteur de risque et rend l'analyse particulièrement complexe puisque la fraction du risque attribuable à chaque molécule est difficile à déterminer [15].

b) Chimiothérapie

Les traitements chimiothérapeutiques anticancéreux, en l'absence d'une antibiothérapie simultanée peuvent entraîner des diarrhées à *Clostridium difficile*. Les molécules les plus souvent incriminées sont le méthotrexate (39% des patients), la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5-fluoro-uracile [3]. Le rôle de la chimiothérapie dans les infections à *Clostridium difficile* est sans doute sous-estimé, d'une part car les diarrhées sont des effets secondaires fréquents de ces traitements et qu'une coproculture* n'est pas systématiquement réalisée, d'autre part parce que l'administration d'antibiotique peut le masquer.

c) *Autres soins* :

La plupart des autres facteurs de risque liés aux soins reçus par le patient jouent un rôle en modifiant l'écosystème digestif ou la motilité intestinale. De nombreux facteurs de risques concernant les soins reçus ont fait l'objet d'études et ont été mis en évidence. Les principaux d'entre eux sont les suivants :

- laxatifs,
- lavements barytés,
- ralentisseurs de transit intestinal,
- chirurgie gastro-intestinale,
- utilisation de tubes nasogastriques,
- médicaments de traitement des ulcères (antiacides notamment).

Cependant, on ne sait pas si ce sont les procédures en elles-mêmes qui sont des facteurs de risque ou si elles représentent des occasions de contamination fréquente lors de leur manipulation par le personnel [8].

B) Autres facteurs

D'après Bignardi [15], les autres facteurs pour lesquels une association significative a été mise en évidence sont les suivants (odds ratio significativement supérieurs à 1) :

- La sévérité de la **maladie sous jacente** ;
- Le **contact avec des personnes ayant développé la maladie** ;
- Une **hospitalisation récente** ;
- La **proximité avec un patient atteint de DACD**, l'hébergement en chambre non privée, les sanitaires communs... ;
- La **durée du séjour à l'hôpital** : d'après Spencer [16], après quatre semaines d'hospitalisation, 50 % des patients sont porteurs de la bactérie. Une étude cas-témoin de Brown *et al.* [17] donne d'autre part un odds ratio de 14,9 (IC_{95%} = [2,9 – 140,7] pour les séjours de plus de 21 jours (comparés à la longueur moyenne des séjours).
- De nombreuses études épidémiologiques ont également identifié l'**âge** comme un facteur de risque d'infection liée à *Clostridium difficile*. Plus de 80% des cas ont été observés chez des individus âgés de plus de 60 ans. Cette plus grande prédisposition à la colonisation peut être due à une diminution de la réponse humorale ou à une modification de la résistance à cette colonisation [16].

Le manque d'hygiène du personnel, des malades et dans l'entretien de l'établissement ainsi que la mauvaise désinfection du matériel sont également des facteurs favorisant l'apparition d'une infection à *Clostridium difficile*.

Le portage asymptomatique de la bactérie ne semble pas quant à lui constituer un facteur de risque d'infection ultérieure pour ce germe. A l'opposé, il n'a pas été montré non plus de relation protectrice entre le portage de la bactérie avant l'entrée en hospitalisation et la survenue d'une infection.

3.4 Exposition au danger

3.4.1 Sources d'exposition

Clostridium difficile présente la particularité d'être à la fois une bactérie d'origine environnementale et d'origine humaine, du fait de son caractère très ubiquiste. Cette particularité conduit à considérer à la fois un réservoir environnemental et un réservoir humain :

- **L'environnement** (surfaces, objets, air, sol) constitue un réservoir important des spores de *Clostridium difficile*. Les objets les plus fréquemment contaminés sont les toilettes, la literie, les barreaux de lits, les tables de nuit, les interrupteurs, les poignées de porte et les téléphones [3, [8]. La contamination et la persistance du microorganisme sont des facteurs clefs dans l'acquisition de la bactérie.
- Les **malades infectés** par cette bactérie et les **porteurs asymptomatiques** (patients ou personnel médical) constituent le second réservoir de ces bactéries. Ces personnes représentent le principal vecteur de dissémination de la bactérie sur les objets et peuvent aussi contaminer les autres personnes.

3.4.2 Modalités et voies de l'exposition

L'acquisition de la bactérie a lieu par ingestion de spores et de cellules végétatives. Après ingestion, la plupart des cellules végétatives sont détruites grâce à l'acidité de l'estomac [7], les spores quant à elles vont survivre et germer au niveau de

l'intestin où l'acidité est moins importante. Les cellules végétatives vont alors déclencher une infection en libérant les toxines.

Les études consultées ne mentionnent pas la possibilité de contamination des aliments et d'infection alimentaire sous-jacente néanmoins cette possibilité ne semble pas pouvoir être totalement exclue.

La contamination des patients par l'air est aussi un phénomène envisageable. En effet, la concentration en spores et en cellules végétatives dans l'air est corrélée avec leur présence sur les surfaces et le brassage de l'air dans les pièces. Toutefois, la place de l'air en tant que vecteur de la bactérie est reconnue peu importante par rapport à la transmission par ingestion.

Ces considérations nous amènent à conserver uniquement les trois scénarios suivants pour l'acquisition de la bactérie :

- Transmission interhumaine directe par contact avec un porteur de la bactérie (personnel médical, autre patient, famille des patients).
- Transmission interhumaine indirecte par contact avec un objet contaminé.
- Auto contamination du patient qui porte les mains à sa bouche après avoir été en contact avec un objet qu'il a contaminé auparavant.

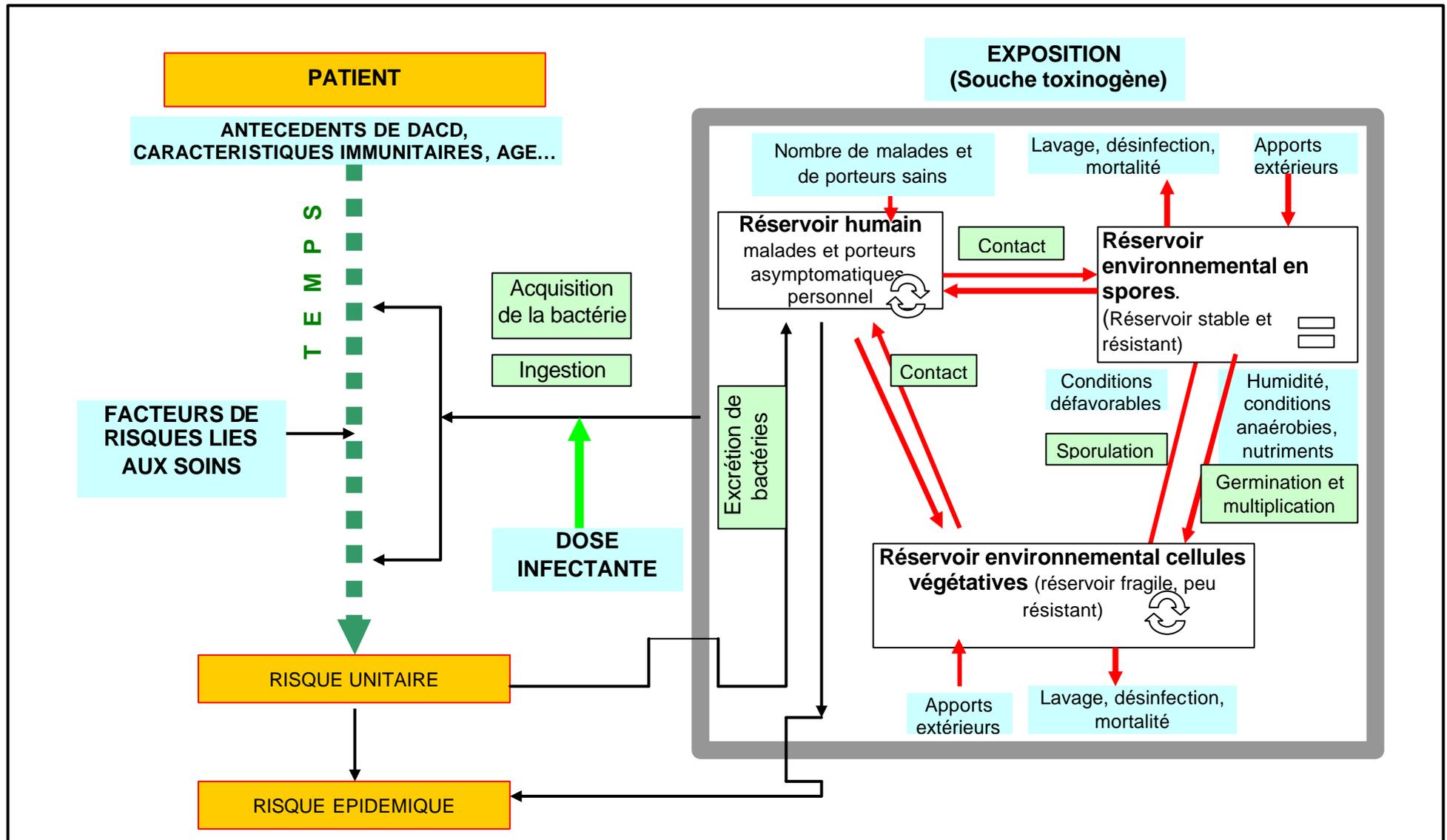
Il est nécessaire d'ajouter ici qu'un patient peut être déjà porteur asymptomatique de la bactérie à son entrée en hospitalisation. L'exposition à des souches toxigènes pourra, malgré tout, avoir un rôle dans le déclenchement d'une infection du fait de l'existence de souches différentes. Néanmoins, ce dernier point n'est abordé par aucune étude disponible.

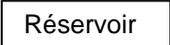
Enfin, il convient de rappeler que l'on ne peut pas assimiler complètement l'exposition qui induit une acquisition de la bactérie et le développement d'une infection à *Clostridium difficile*.

3.4.3 A propos du risque

La figure 7 ci-dessous résume les données collectées concernant le risque unitaire pour un patient de contracter la maladie.

Figure 7 : Modalité d'exposition à *Clostridium difficile*



	Flux de bactéries entre les différents réservoirs.
	Survie et développement des bactéries dans le réservoir.
	Survie des bactéries dans le réservoir
	Principaux liens entre les paramètres.
	Principales variables à inclure dans la détermination du niveau de risque.
	Réservoirs possibles de populations de <i>Clostridium Difficile</i> .

Les principales variables à considérer pour estimer qualitativement le risque ou pour comparer plusieurs situations sont présentées sur le schéma.

Il est important de considérer que l'on ne peut pas se contenter de multiplier une concentration d'exposition par un facteur de dose infectante constant, car le rôle joué par les soins reçus par le patient et par ses caractéristiques immunologiques semblent prépondérantes dans le développement d'une infection.

Le risque épidémique n'est pas proportionnel au risque unitaire en raison de la transmission possible de la bactérie par contact entre les patients et en raison de l'augmentation de l'exposition due à l'apport fourni par les malades. Ainsi, le risque unitaire s'accroît avec le nombre de patients atteints dans l'hôpital.

4 MESURES DE PRÉVENTION ET DE SURVEILLANCE

Tout d'abord, il est important de souligner que les pratiques d'hygiène et de prévention de base doivent être appliquées à tout instant afin de favoriser l'amélioration de la santé des patients et de limiter le risque de survenue d'infections nosocomiales. *Clostridium difficile* se transmettant par contact et manu-portage, le lavage des mains entre chaque patient constitue la pierre angulaire de cette prévention.

Les actions de prévention permettent d'éviter une maladie, ses complications ou ses séquelles. La prévention primaire évite l'apparition de la maladie, la prévention secondaire en limite les conséquences et la prévention tertiaire vise à réduire les rechutes, les complications et les séquelles.

4.1 Mesures de prévention primaire

Afin de prévenir les infections à *Clostridium difficile*, il est nécessaire de **maîtriser la prescription** des antibiotiques (cf. Tableau 4).

Les antibiotiques font souvent l'objet d'une prescription généralisée voire inadaptée. Cette surconsommation dans les milieux de soins entraîne une augmentation des coûts du système de santé, expose les patients à des effets secondaires et favorise l'émergence de bactéries résistantes. De plus, la prise d'antibiotique est l'un des facteurs les plus importants dans l'apparition de diarrhées associées à *Clostridium difficile*.

Les centres hospitaliers doivent donc développer un programme de suivi en continu de l'utilisation d'antibiotiques particulièrement chez les patients sensibles.

Ce suivi peut être quantitatif et/ou qualitatif [8] :

- **Suivi quantitatif de l'utilisation des antibiotiques**

Il consiste à mesurer la consommation d'antibiotiques pour l'ensemble de l'établissement ou par service, sur une base périodique et selon une méthode standardisée. Il faut veiller à ce que l'indicateur ne soit pas soumis à des variations importantes en fonction du taux d'occupation ou des variations du coût des médicaments. Le suivi peut se faire grâce au système de classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) et à la dose journalière définie (Defined Daily Dose - DDD) établies par l'Organisation Mondiale de la Santé. L'utilisation de ce système permet d'étudier les

tendances de consommation et de comparer entre eux des établissements de santé similaires.

- **Suivi qualitatif de l'utilisation des antibiotiques**

Plus difficile à mettre en place, il permet d'évaluer la qualité des ordonnances et la justification de l'utilisation des antibiotiques. Il consiste à mettre en place un programme de pharmacovigilance. La prescription de tout antibiotique doit se faire selon des critères rigoureux. Ainsi, le diagnostic doit être précisé et le ou les micro-organisme(s) en cause identifié(s) avant de commencer une thérapie, sauf dans les situations d'urgence.

4.2 Mesures de prévention secondaire

Un diagnostic rapide ainsi qu'un traitement précoce des patients permet de contenir une épidémie à *Clostridium difficile*. Toutefois des précautions additionnelles doivent être instaurées dès la suspicion de diarrhée à *Clostridium difficile* afin de prévenir sa transmission nosocomiale. Ces précautions sont en majorité tirées du guide « Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec » [8].

- La **surveillance continue** des infections liées à *Clostridium difficile* dans les services à haut risque permet de repérer les éventuelles épidémies et de mettre rapidement en place les mesures de circonscription de *Clostridium difficile*.
- L'**isolement géographique** des patients symptomatiques dans des chambres individuelles permet d'éviter les contaminations d'autres patients par l'environnement. En l'absence de chambre individuelle, plusieurs patients atteints de DACD peuvent être regroupés dans une même chambre. En cas d'impossibilité, le voisin d'un patient infecté ne devra pas présenter de facteur de risque d'acquisition de *Clostridium difficile*, ni de terrain sur lequel l'infection pourrait s'avérer grave (antibiothérapie, chimiothérapie, autre facteur de risque). Certains auteurs préconisent une levée de l'isolement 48 heures après que le patient soit devenu asymptomatique [3].

- Le **personnel soignant** doit être **sensibilisé** sur les risques de transmission manu portée de *Clostridium difficile* et donc sur la nécessité du lavage des mains. L'alcool ne doit donc pas être utilisé pour le lavage des mains car les spores des *Clostridium difficile* y sont résistantes [18]. Par contre, l'utilisation d'un savon antiseptique, à base de Chlorhexidine a montré son efficacité sur les spores de *Clostridium difficile*. La technique de lavage des mains doit être adéquate (15 secondes minimum) afin d'éliminer les spores de *Clostridium difficile* : action mécanique physique forte et rinçage des mains important. Le personnel doit être attentif à ne pas se recontaminer les mains ; ainsi ils devront utiliser du papier à main pour fermer les robinets si le lavabo n'est pas équipé d'un déclencheur automatique. Des lavabos réservés au personnel doivent être placés aux endroits stratégiques du service (proximité de la sortie des chambres des patients notamment) et doivent être équipés de déclencheurs automatiques.
- Le **malade** doit être informé de sa pathologie et des mesures spécifiques recommandées : lavage des mains après passage aux toilettes et avant de manger. Un dépliant explicatif peut être élaboré en vue d'être remis aux patients atteints de DACD. Ce dépliant lui fournira des explications sur la maladie, sur les modes de transmission, sur les traitements et sur les précautions à prendre dans le but de limiter la contamination de son environnement.
- A l'heure actuelle, aucun cas de contamination de **travailleurs du secteur médical** par des patients infectés n'a pas rapporté. Ceci n'exclue pas pour autant la possibilité d'existence d'un risque mais si ce risque existe il semble très faible. Par ailleurs, un travailleur atteint de DACD ne doit pas reprendre son travail moins de 72 heures après l'arrêt des symptômes.
- Le **port des gants** est préconisé dès qu'il y a risque de contact avec des liquides biologiques ou objets souillés. De même, lors d'activités médicales (soins ou intervention) pouvant exposer la peau à des liquides biologiques (sang, excréments,...) le **port d'une blouse à manches longues** est indiqué. Le port de gants et de blouse lors de soins contaminants a été associé à une diminution significative de l'incidence des diarrhées à *Clostridium difficile* (cf. tableau 4) [3]. Cependant, même si le port

systématique de gants avant l'entrée dans la chambre prend une importance primordiale, il ne dispense en aucune manière d'un lavage soigneux de mains immédiatement après le retrait. Les gants doivent être changés après contact avec les liquides biologiques du patient et entre chaque patient atteint d'une DACD et hospitalisés dans la même chambre. Les gants doivent être retirés avant la blouse, le tout étant ensuite éliminé dans des contenants appropriés.

- Il faut **décontaminer l'environnement** efficacement mais les spores sont résistantes à de nombreux désinfectants (alcool, ammoniums quaternaires...). Le désinfectant idéal devrait, à la fois, être efficace contre les spores de *Clostridium difficile*, utilisable sur tous les matériaux et sur de grandes surfaces, avoir un temps de contact raisonnable et ne devrait pas générer d'odeurs. Malheureusement, ce genre de désinfectant n'existe pas. Le Center for Disease Control (CDC) américain recommande l'utilisation de solutions à base d'hypochlorite (ou de Glutaraldéhyde). Le temps d'exposition recommandé pour l'eau de Javel à 5000 ppm est de 10 minutes minimum [8]. Des données récentes (2004) suggèrent que le peroxyde d'hydrogène serait sporicide à des concentrations élevées (solution à 7 % pendant 12 minutes [8]). Cette alternative semble intéressante car elle cause moins de désagrément et corrode moins le matériel. Cependant, les conditions expérimentales portent sur la désinfection des instruments médicaux et non pas sur l'environnement hospitalier. La désinfection, au minimum quotidienne, doit être systématique afin de nettoyer toutes les surfaces contaminées (tables, chaises, rampes de lits, poignées de portes, téléphones,...). Elle doit être particulièrement soignée dans les toilettes et salles de bain. Il est bon de rappeler que pour être efficace, la désinfection doit être précédée d'un nettoyage.
- L'utilisation de **matériel** dédié (stéthoscope, chaise d'aisance) ou à usage unique (thermomètre, bassine) devrait être encouragée. Expérimentalement, pour désinfecter des endoscopes, une solution de glutaraldéhyde à 2% pendant 5 minutes est suffisante mais il est préconisé de prolonger le bain pendant 15 minutes [3].

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

- Afin d'éviter la contamination du personnel et de l'environnement, le **linge souillé** doit être déposé dans des sacs à l'endroit de son utilisation et manipulé le moins possible. Il ne doit pas être trié ni rincé dans les lieux de soins.
- Le **dossier du patient** doit rester en permanence à l'extérieur de la chambre, dans la salle des infirmiers par exemple, ceci afin d'éviter le déplacement de spores de *Clostridium difficile*.
- Une **affichette** doit être apposée sur la porte de la chambre pour informer le personnel et demander aux visiteurs de se présenter au bureau des infirmiers.
- Les **visiteurs** doivent se présenter au poste des infirmiers avant d'entrer dans la chambre du patient, ils seront informés du risque de transmission et devront se conformer aux mesures indiquées (lavage des mains efficaces à l'entrée et à la sortie de la chambre notamment). Le nombre de visiteurs doit être limité et idéalement les **enfants** ne devraient pas être autorisés à pénétrer dans les chambres à cause de leur comportement explorateur.
- Lors d'un éventuel **transfert d'un patient** ayant ou ayant eu une DACD, il faut informer l'établissement qui accueille ce patient afin qu'il mette en place les précautions adaptées. Après le transfert, il faut changer la literie et désinfecter les parties de la civière qui ont été en contact avec le malade.

Ces précautions additionnelles peuvent être arrêtées 72 heures après le retour à des selles normalement formées. Certains auteurs préconisent la poursuite de ces précautions parfois jusqu'à 10 jours après la fin des symptômes, en particulier pour les personnes à risques (incontinence, multiples rechutes) ou selon la situation épidémiologiques dans le centre hospitalier [8]. Toutefois, il faut surveiller la réapparition éventuelle de symptômes étant donné le fort taux de récurrences.

Suite à la mise en place de ces mesures, l'incidence de *Clostridium difficile* est significativement réduite comme le montre le tableau 4.

Tableau 4 : Exemples d'interventions mises en œuvre pour réduire le taux des diarrhées nosocomiales liées à *Clostridium difficile* [3]

Interventions	Avant	Après
Education, gants jetables	7,7 ‰**	1,5 ‰
Isolement entérique, diminution de l'utilisation de clindamycine	2,25 %**	0,74 %
Dépistage systématique, isolement entérique, désinfection quotidienne	1,5 ‰**	0,3 ‰
Généralisation des thermomètres individuels et jetables	2,71 ‰****	1,76 ‰
Diminution de la consommation d'antibiotiques (céfuroxime)	2,1 %**	0,9 %

* : incidence exprimée pour 1 000 patients admis.

** : incidence exprimée pour 100 patients admis.

*** : résultats exprimée pour 1 000 patients-jours.

4.3 Système de surveillance

La surveillance est un outil diagnostique essentiel pour prévenir les infections. Elle permet de détecter la présence d'éclosion*, d'identifier les facteurs de risque et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention.

Un recensement des cas pourrait être instauré dans les centres hospitaliers. Cette surveillance inclurait, au minimum, pour la période considérée :

- le nombre de nouveaux cas,
- description de ces cas : origine probable, traitement précédant la DACD, sexe et âge
- l'unité de soins d'acquisition présumée (si l'acquisition a eu lieu en milieu de soins),
- la date du début des symptômes,
- les principales complications associées,
- le nombre de récurrences,
- le nombre de réhospitalisations,
- le nombre de décès liés directement ou indirectement à la DACD,
- le nombre de jours-présences,
- le nombre d'entrées et de sorties.

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

Les origines de l'acquisition de la maladie peuvent être regroupées en trois catégories :

- *origine nosocomiale liée à une hospitalisation* : les symptômes sont apparus plus de 72 heures après l'admission ou moins de 8 semaines après la sortie
- *origine nosocomiale non liée à une hospitalisation* : le patient a été hospitalisé au cours des 8 dernières semaines dans un autre centre hospitalier ou a reçu des soins ambulatoires (centre de jour, hôpital ou chirurgie de jour, dialyse,...)
- *origine communautaire* : le patient a acquis sa maladie en communauté, c'est-à-dire en dehors d'un milieu de soins durant les 8 semaines précédentes et dont les symptômes sont apparus moins de 72 heures après l'admission.

Ce système de recensement implique qu'une définition précise des nouveaux cas soit adoptée. L'Institut National de Santé Publique du Québec a établi une définition des nouveaux cas lors de la mise en place d'une surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* [19]. Sont considérées comme constituant un cas, toutes nouvelles personnes hospitalisées répondant à au moins un des trois critères suivants :

- présence de diarrhée (au moins 3 selles liquides ou semi-formées par jour pendant plus de 24 heures) ou de mégacôlon toxique, ET confirmation de la présence de toxine de *Clostridium difficile* en laboratoire,
- diagnostic de pseudomembranes lors d'une endoscopie,
- diagnostic histo-pathologique de colite à *Clostridium difficile*.

Les patients asymptomatiques mais porteurs de toxines de *Clostridium difficile* ne sont pas considérés comme des cas.

Les personnes réhospitalisées et faisant une récurrence (réapparition des symptômes moins de 8 semaines après la fin du traitement) doivent être comptabilisées mais pas en tant que nouveaux cas.

On peut également envisager la possibilité de réaliser une surveillance de l'environnement en effectuant des prélèvements de surface afin de détecter la présence éventuelle de *Clostridium difficile*.

4.4 Discussion

Compte tenu du fait que l'antibiothérapie est très utilisée et souvent indispensable pour le traitement des patients et que l'on ne peut pas savoir au préalable si le patient est porteur de *Clostridium difficile*, il est difficile de prévenir l'apparition d'un nouveau cas. Il faut donc s'orienter vers la détection précoce des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* afin de limiter la dissémination de la bactérie dans l'environnement et éviter une épidémie dans le service hospitalier en appliquant des mesures de prévention plus contraignantes.

Cependant, certains services, notamment la psychiatrie, le long séjour et la maternité sont peu touchés par les épidémies à *Clostridium difficile* car la prescription d'antibiotiques est moins systématique.

Ces mesures de prévention secondaire sont très contraignantes et nécessitent des moyens financiers importants : chambre pour une personne, lavabos pour le personnel soignant, personnel supplémentaire pour effectuer une surveillance, un entretien efficace...Par ailleurs, ces mesures ne sont pas toutes spécifiques à la prévention des épidémies à *Clostridium difficile*.

CONCLUSION

Les infections nosocomiales à *Clostridium difficile* sont relativement courantes dans les établissements de soin, et probablement sous-estimées.

La grande résistance de *Clostridium difficile* et plus particulièrement de ses spores aux conditions de milieu et aux produits de désinfection est la cause principale de la difficulté à prévenir l'acquisition de cette bactérie par les patients des hôpitaux. L'éradication des réservoirs inertes est un objectif difficile à obtenir même avec des mesures d'hygiène draconiennes.

La mise en place de prévention primaire est rendue difficile par le manque de connaissance sur la dose infectante, le temps d'incubation et le temps nécessaire entre la contamination et l'obtention de tests de diagnostic positifs.

De plus, la responsabilité des traitements antibiotiques dans la survenue de la maladie est majeure et conduit à un risque accru dans presque tous les services des unités de soin d'un hôpital, sans qu'il puisse être possible de mettre en œuvre des mesures de prévention primaire simples et suffisantes.

Malgré tout, la prépondérance de la transmission de la bactérie par simple manuportage rend potentiellement efficaces les mesures consistant à éviter l'ingestion de la bactérie.

Par ailleurs, les traitements curatifs de la maladie sont longs et lourds. Les complications peuvent être graves en l'absence d'un traitement précoce et les rechutes sont fréquentes.

Toutes ces considérations ont amené à préconiser une politique de prévention reposant sur une surveillance continue, associée à une utilisation rationnelle de l'antibiothérapie, un isolement géographique des patients atteints et aux mesures d'hygiène non spécifiques des infections nosocomiales.

Puisque certaines infections nosocomiales n'ont pas le profil attendu en terme de nombre ou de sévérité, comme c'est le cas pour *Clostridium difficile*, ces mesures connues pour limiter leur fréquence et leur sévérité ont fait leur preuve et restent encore d'actualité.

Il est possible que *Clostridium difficile* devienne, dans le futur, résistante à de nombreux antibiotiques comme d'autres bactéries pathogènes. Récemment, les services hospitaliers canadiens ont été confrontés à l'émergence de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méthicilline (SARM). Cette bactérie tue en moyenne un patient infecté sur trois. Comme *Clostridium difficile*, elle se transmet par simple contact et s'attaque surtout aux personnes âgées et aux personnes gravement malades. Cette situation confirme l'intérêt des mesures de prévention utilisées dans le cas de *Clostridium difficile* dont la faible spécificité présente l'avantage de réduire les risques nosocomiaux.

Bibliographie

[1] Finney J.M.T. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. John Hopkins Medical Journal, 1893, n°4, pp. 53-55.

[2] Hall J.C., O'Toole E. Intestinal flora in new-born onfants with a description of a new pathogénic anaerobe, Bacillus difficile. Am J Dis Child, 1935, n°49, pp. 390-402.

[3] Barbut F., Petit J-C. Les diarrhées à *Clostridium difficile* : épidémiologie et stratégies de prévention. Médecine thérapeutique, avril 2000, Hors série n°1, pp. 51-58.

[4] Starr M. P., Stolp H., Trüper H. G., Balows A., Schlegel H. G. The prokariotes. A handbook on habitats, isolation and identification of bactéria. Vol. 2 New York : Springer and Verla, 1981. Chapitre 137 et Chapitre 138, The Genus Clostridium (Medical Aspect) et The Genus Clostridium (Nonmedical Aspects), pp. 1756-1802

[5] EUZEBY J.P. *Dictionnaire de bactériologie vétérinaire* [en ligne]. Février 2002. Disponible sur internet : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/difficile.html>

[6] www.chu-rouen.fr/ssf/organ/clostridiumdifficile.html. visité en avril 2005.

[7] POUTANEN S. M., SIMOR A. E. *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults. *Canadian Medical Association or its licensors*, 6 juillet 2004, pp. 51-58.

[8] COMITE SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DU QUEBEC et DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS. *Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile au Québec*. Lignes

directrices pour les établissements de soins, 3^{ème} édition, Institut National de Santé Publique au Québec, novembre 2004. 84 pages.

[9] <http://www.cps.ca/francais/enonces/ID/id00-02.htm> . Visité en avril 2005

[10] OLDFIELD C. E. *Clostridium difficile*-associated diarrhea : risk factors, diagnostic methods and treatment. *Reviews in gastroenterological disorders*, 2004, vol. 4, n° 4, pp. 186-195.

[11] WILCOX M. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, n°41, Suppl. C, pp. 41-46.

[12]. LOUIS T. J, MEDDINGS J. *Clostridium difficile* infection in hospitals : risk factors and responses. *Canadian Medical Association or its licensors*, 6 juillet 2004, pp. 45-46.

[13] DGS, DHOS, COMITE TECHNIQUE NATIONALE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES. *Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé. Air, eaux et surfaces*. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, 2002, 77.p.

[14] MCFARLAND L.V., SURAWICZ C.M. , STAMM W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis*, 162, pp. 678-684.

[15] BIGNARDI G. E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *The journal of hospital infection*, 1998, pp. 1-15.

[16] SPENCER R. C. Clinical impact and associated costs of *C. difficile* associated disease. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1998, pp. 5-12.

[17] BROWN E., TALBOT GH, AXELROD P., PROVENCHER M., HOEGG C. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1990, pp. 283-290.

[18] J. LOUIE T., MEDDINGS J. *Clostridium difficile* infection in hospitals : risk factors and responses. *Canadian Medical Association Journal*. 6 Juillet 2004, pp. 45-46

[19] DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS et LABORATOIRE DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC. *Surveillance des diarrhées associées à Clostridium difficile au Québec*. Résultats préliminaires du 22 août au 13 novembre 2004. Institut National de Santé Publique au Québec, janvier 2005. 16 p.

[20] Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 1997, n°92, pp. 739-750.

[21] <http://bacterio.cict.fr/bacdico/cc/tetani.html> visité en février 2005

[22] www.ineris.fr visité en février 2005

[23] www.granddictionnaire.com visité en avril 2005

Glossaire

Actine : molécule protéique contractile présente dans tous les systèmes cellulaires doués de contractilité et notamment dans les fibres musculaires où elle forme un complexe avec la myosine : l'actomyosine

Apoptose : mort programmée des cellules, procédé normal du turn-over cellulaire. Les toxiques peuvent entraîner une apoptose non programmée ou au contraire l'inhiber.

Bactériémie : Présence de bactéries dans le sang, éphémère, sans manifestations cliniques graves

Chimiotactisme : propriété des cellules mobiles de se déplacer en direction d'une substance qui les attire.

Colectomie : intervention chirurgicale consistant à couper et enlever une partie ou la totalité côlon.

Coproculture : ensemencement d'un milieu de culture avec un prélèvement de matières fécales dans le but de déceler, d'isoler et d'identifier des germes pathogènes.

Cytotoxine : toxine qui s'attaque à certains types de cellules en particulier.

Écllosion : augmentation inhabituelle du nombre de cas d'un même type d'infection survenant pendant une période de temps définie dans un centre hospitalier ou unité de soin.

Endocytose : terme générique désignant les différents modes de capture et de pénétration dans une cellule des substances du milieu ambiant s'accompagnant d'une modification morphologique temporaire de la membrane cytoplasmique.

Entérotoxine : toxine bactérienne qui agit au niveau de la muqueuse intestinale.

Iléus : occlusion de l'intestin grêle, aiguë ou chronique, entraînant l'arrêt complet du transit intestinal qu'elle soit liée à un obstacle mécanique (obstruction, strangulation) ou à un trouble isolé dans la fonction motrice (occlusion fonctionnelle). L'iléus peut être paralytique (arrêt des mouvements péristaltiques) ou dynamique (spasmes).

Incidence : nombre de nouveaux cas observés pour une maladie donnée, dans une population durant une certaine période de temps.

Leucocytose : augmentation du nombre de leucocytes dans le sang (le nombre de globules blancs se situe normalement entre 4 000 et 10 000 / mm³ du sang).

Leucopénie : baisse du nombre des globules blancs circulants (< 4 000/mm³).

Mégacôlon : dilatation anormale d'une partie ou de la totalité du gros intestin

Neutropénie : diminution du nombre des leucocytes neutrophiles dans le sang circulant. Baisse du nombre des granulocytes neutrophiles circulant au-dessous de 1 800/mm³.

Paresthésie : trouble de la sensibilité qui se manifeste par des sensations anormales, non douloureuses (fourmillements, picotements, brûlures, engourdissements, piqûres, etc.), le plus souvent ressenties de façon spontanée, mais pouvant aussi être provoquées lors d'une exploration objective.

Pathogène opportuniste : germe présent dans la flore de l'organisme qui est habituellement non pathogène mais qui le devient à la suite d'un affaiblissement des défenses de cet organisme

Péritonite : Inflammation aiguë ou chronique du péritoine.

Prévalence : proportion de personnes atteintes par une certaine maladie dans une population à un instant donné ou sur une période donnée sans distinction entre les nouveaux cas et les anciens cas.

Probiotiques : Désigne les bactéries utiles à l'organisme, par opposition aux antibiotiques.

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

Sensibilité : probabilité pour un individu réellement malade d'avoir un test positif.

Spécificité : probabilité pour un individu réellement non malade d'avoir un test négatif.

Thrombopénie : réduction de la teneur en plaquettes dans le sang.

Liste des annexes

Annexe 1 : Critères d'évaluation de la sévérité de la diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>	I
Annexe 2 : Données sur la Vancomycine et le Métronidazole	III

Annexe 1 : Critères d'évaluation de la sévérité de la diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Critères	Maladie		
	légère	Modérée à sévère	Sévère
Nbre de selles/jour	< 4 sans iléus	4 à 8 selles	> 8 selles
Fièvre	Absente	37,5 – 38,5 °C	> 38,6 °C
Leucocytose	Absente	15 à 19 *10 ⁶ / L	>20 *10 ⁶ / L
Abdomen	Aucun signe de péritonite*	Douleur abdominale marquée	Signe de péritonite*
Complication	Aucune	Hémorragie digestive basse	Hémorragie digestive basse instable, perforation colique, sepsis secondaire à la colite, détérioration de la fonction rénale

Annexe 2 : Données sur la Vancomycine et le Métronidazole

Vancomycine :

- Effets recherchés :
 - Antibactérien.

- Mécanismes d'action :
 - Agit au niveau de la polymérisation de la paroi bactérienne, et également par altération de la membrane cytoplasmique et inhibition de la synthèse de l'ARN,
 - Actif sur les bactéries Gram positif; aucune action in vitro sur les bactéries Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons,
 - Activité maximale en pH alcalin,
 - Pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques,
 - Développement lent et réduit de la résistance bactérienne.

- Espèces habituellement sensibles :

Staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méticilline), *Streptocoques* (y compris les Pneumocoques), Corynebactéries, *Listeria*, *Gemella*, *Clostridium* (y compris *C. difficile*), *Peptostreptococcus*, Entérocoques.

- Espèces résistantes :

Nocardia asteroïdes, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*, Lactobacilles, Mycobactéries, ensemble des bactéries à Gram négatif, Rickettsies, *Coxiella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, Tréponèmes, *Leptospira*.

- Effets secondaires et effets sur la descendance :

Douleur au point d'injection (voie parentérale), urticaire, fièvre, nausées et vomissement, diarrhée, atteinte cochléaire, surdité, vertige, bourdonnement d'oreille, thrombopénie*, ototoxicité.

- Précaution d'emploi :
 - Grossesse : possibilité de lésions auditives sans lésions rénales chez des enfants de mères traitées au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse.

Clostridium difficile et risques pour la santé dans les systèmes de soins

- Insuffisance rénale : risque d'accumulation par retard d'élimination, nécessité d'adapter la posologie en fonction des taux sériques qui devront rester inférieurs à vingt microgrammes par ml, et surveillance de l'audition.
- Surdité :  viter son administration chez des sujets ayant un déficit auditif ou en cas de nécessité absolue, adapter la posologie en fonction des taux sériques.
- Sujet  g .
- Grands brûlés.
- Contre indications :
 - Grossesse : la vancomycine pourrait provoquer certaines lésions auditives chez les enfants de mères traitées pendant les deux derniers trimestres.
 - Hypersensibilité à la vancomycine.
 - Voie intramusculaire.

Métronidazole :

- Effets recherchés :
 - Antibactérien,
 - Antiparasitaire,
 - Antiprotozoaire.
- Mécanismes d'action :

Exerce une toxicité sélective vis-à-vis des microorganismes ana robieux ainsi que des cellules hypoxiques ; à leur niveau, le metronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure de leur ADN.
- Espèces habituellement sensibles :

Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, B. fragilis, Bacteroides sp, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.
- Espèces résistantes :

Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.

- Effets secondaires et effets sur la descendance :
 - Troubles digestifs mineurs,
 - Paresthésie*,
 - Neutropénie*,
 - Non tératogène chez l'animal : aucun effet tératogène signalé mais, par prudence, contre-indiqué dans les trois premiers mois de la grossesse.
 - Mutagène chez l'animal et les bactéries.
 - Cancérogène chez l'animal.
 - Aberration chromosomique : discuté chez l'homme.
 - Risque tératogène discuté chez l'homme.

- Précaution d'emploi :
 - Troubles psychiques,
 - Cirrhose,
 - Insuffisance hépatocellulaire,
 - Alcool : ingestion simultanée d'alcool formellement déconseillée,
 - Allaitement : passage dans le lait et conséquence pour le nouveau né inconnue.
 - Nourrisson : la demi-vie du métronidazole est fortement allongée (18 heures) lors de son admission par voie intraveineuse à des nourrissons de moins de huit semaines.

- Contre indications :
 - Grossesse : trois premiers mois.
 - Allaitement.
 - Hypersensibilité au métronidazole.
 - Syndrome dépressif.
 - Leucopénie*.