

Institut national
de santé publique
Québec

Séminaire franco-québécois sur les infections à *Clostridium difficile*

Mercredi 28 novembre 2007
Centre des congrès de la Villette
Cité des sciences et de l'industrie, Paris

Avec le soutien du Service de coopération et d'action
culturelle du Consulat général de France à Québec
dans le cadre de la 61^e Commission permanente
de coopération Franco-Québécoise



Organisation de la surveillance des infections nosocomiales en France Détection et investigation de l'épidémie de *Clostridium difficile* 027

Frédéric Barbut
Laboratoire *Clostridium difficile* associé au Centre National de Référence
des bactéries Anaérobies (MR Popoff), Paris

Bruno Coignard,
InVS, Saint-Maurice



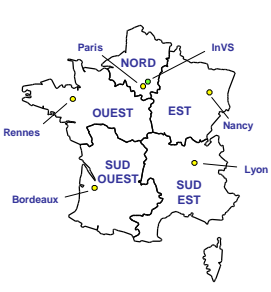
Les hôpitaux en France



- 4 000 sites, 490 000 lits
- 1 000 hôpitaux publics (65% des lits)
 - centres hospitaliers universitaires (CHU)
 - centres hospitaliers généraux (CHG)
 - hôpitaux locaux
 - hôpitaux psychiatriques
- 1 400 hôpitaux privés à but non lucratif (15% des lits)
- 1 750 hôpitaux privés à but lucratif (20% des lits)
 - 45% des lits de chirurgie
 - 33% des lits d'obstétrique

Données OMS, France, 2004
(<http://www.euro.who.int/countryinformation>)

Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des IN (Raisin)



- Enquêtes et réseaux de surveillance basés sur le volontariat
- Protocole et bases de données harmonisées
- Animation et recueil des données par les centres de coordination de la lutte contre les IN (CClin)
- Coordination nationale déléguée à un CClin
- Soutien institutionnel, scientifique et financier de l'InVS

Plusieurs systèmes complémentaires

Enquêtes de prévalence
➔ poids (*burden*) des IN

- 1990 (39 ES)
- 1996 (830 ES)
- 2001 (1 533 ES)
- 2006 (2 337 ES)

Signalement des infections nosocomiales
➔ infections rares et graves

- réglementaire (décret)
- depuis 2001

Réseaux d'incidence ➔ tendances évolutives depuis 2001

- ISO-Raisin : infections du site opératoire
- BMR-Raisin : bactéries multi-résistantes
- REA-Raisin : infections en réanimation
- AES-Raisin : accidents exposant au sang (soignants)

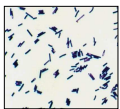
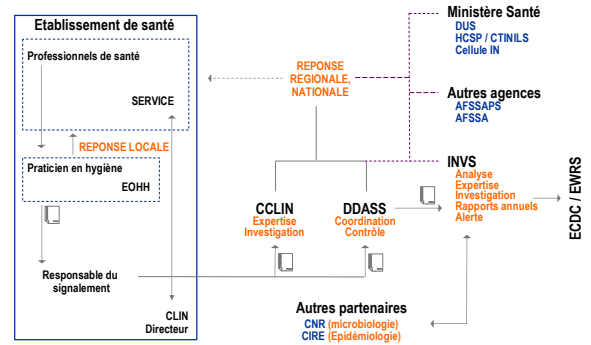
Signalement des IN : objectifs

- Détecter des événements inhabituels au niveau local, régional ou national
- Promouvoir & soutenir l'investigation des situations d'alerte et des épidémies hospitalières et leur contrôle (précoce)
- Développer (ou rappeler) des recommandations de prévention

Signalement des IN : principes

- Selon certains critères (décret du 26/07/01)
 - Infection nosocomiale rare ou particulière
 - caractéristiques du micro-organisme, dont résistance aux antibiotiques
 - site de l'infection
 - dispositif médical contaminé
 - autres patients exposés au même risque
 - décès du patient lié à l'IN
 - infection liée à l'eau ou l'air
 - MDO (par ex, tuberculose, légionellose)
- Au CClin et à la Ddass (qui transmet à l'InVS)
- Complémentaire des autres vigilances (Afsapps)

Signalement des IN : circuit



Clostridium difficile

(Bartlett JG et al., Ann Int Med. 2006)



Clinique

- 10-25% des diarrhées post-antibiotiques
- > 95% des colites pseudomembraneuses (CPM)
- 10% des diarrhées nosocomiales
- Complications :
 - Mégacolon toxique, perforation digestive, choc septique, colectomie
 - Rechutes : env. 20%
 - Mortalité : 1% à 50% (complications)

Epidémiologie

- Incidence : 1-10 p. 1000 admissions
 - Nosocomiales dans >70% des cas
- Transmission
 - Voie oro-fécale
 - Mains du personnel
 - Environnement ++ :
- Facteurs de risque:
 - Antibiotiques (céphalosp., pénicillines, clindamycine)
 - Age > 65 ans
- Diagnostic : facile

Evolution récente des infections à C. difficile en Amérique du Nord

- augmentation de l'incidence des ICD
 - ✓ X8 au Québec en 10 ans (1994-2004)
 - ✓ x3 aux Etats Unis depuis 1996
- augmentation de la sévérité des ICD
 - ✓ Complications : 6% (1993) versus 18.2% (2003)
 - ✓ Mortalité à 30 j : 5% (1994) versus 13% (2003)
- moins bonne réponse au métronidazole
 - ✓ Plus d'échecs thérapeutiques (9.6% en 2002 vs 25.7% en 2004)
 - ✓ Plus de rechutes
- les fluoroquinolones deviennent un important facteur de risque d'infections

Evolution récente des infections à C. difficile en Amérique du Nord

- Emergence et dissémination rapide d'un clone hypervirulent aux USA et Canada
 - NAP1 (PFGE) =BI (REA)= 027 (PCR-ribotyping)
 - Toxinotype III
 - Toxine binaire +
 - Résistant :
 - Fluoroquinolones (CMI MXF ≥12 mg/l)
 - Erythromycine (CMI ERY ≥ 256 mg/l)
 - Gène *tcdC* (régulateur négatif)
 - délétion non spécifique de 18 bp
 - délétion en position 117 (codon stop)
 - Hyperproducteur *in vitro* de toxines A et B
 - Prédominant aux Etats-Unis (50%) et Québec (80%)
 - Rare (<0.3%) avant 1990

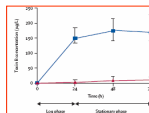
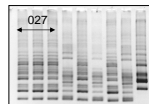


Figure 2. In vitro production of toxins A and B by C. difficile isolates. Mean concentration and log10 standard deviation (SD) for strains isolated in hospital in and out of the NAP1/027 clone in Ontario, BC, and Quebec, Canada.

McDonald LC et al., NEJM 2005
Loo V et al., NEJM 2005
Wary M., Lancet 2006

Evolution récente des infections à C. difficile en Europe

- Grande Bretagne (Smith et al., Eurosurv 2005, Juin 30; 10, E50630)
 - ➔ certificats de décès mentionnant *C. difficile* entre 1999 (975) et 2004 (2247)
 - ✓ 1^{ère} épidémie 2004: Stocke Mandeville hospital : 334 cas (36 CD)
 - Crise sanitaire relayée par les medias
 - Commission d'enquête
- Pays Bas (van Steenberg J Eurosurv. 2005, 10 (7) E0507114.1)
 - ✓ 1^{ère} épidémie : juillet 2005 (Hardewijk)
- Belgique (Joseph R., Eurosurv, 2005, 10 (10), E051020.4)
 - ✓ 1^{ère} épidémie : octobre 2005 (Ypres, sud Ouest)



C. difficile 027 en France

- **Phase de veille**
 - Évaluer la situation
- **Phase de préparation**
 - Identifier les ressources
 - Anticiper les mesures
- **Phase d'alerte**
 - Investiguer des épidémies
 - Gérer la crise
- **Phase de suivi**
 - Surveiller la diffusion du clone 027
 - Evaluer l'efficacité des mesures

1-Phase de veille (1)

- Réunion InVS-Experts (Août 2005)
 - Augmentation de l'incidence ? Barbut F. ICHE 2007
 - Absence de donnée nationale d'incidence
 - Incidences locales faibles
 - Présence du clone 027 ? Barbut F. CMI 2007
 - Absence de typage systématique des souches
 - Étude européenne (3 hôpitaux français) : aucun 027
 - Augmentation de sévérité? Épidémies? Données InVS, Raisin
 - Données du signalement externe 2001-2005
 - n =33, 16 départements
 - aucune tendance temporelle ou spatiale
 - 18 cas sporadiques, 15 cas groupés (médiane : 3)
 - épisodes contrôlés
 - pas d'expertise de souches

Etude européenne des ICD, 2005

(Barbut F et al., CMI 2007, 13:1048-57)

**14 pays,
38 hôpitaux,
411 souches**

★ PCR ribotype 027,
toxinotype III
(N=20)

Prévalence 027 = 6.2%

1-Phase de veille (2)

- Analyse de données rétrospectives de morbi-mortalité

+ 37%

1999 2000 2001 2002 2003 2004

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

Lambert J, Coignard B. InVS 2006 (unpublished data)
International comparisons : Wysocki DK, Public Health Reports 2006 & Office of National Statistics, 2006
Reddings MD, Emerg. Infect. Dis., 2007, 13, 1417-1919

2-Phase de préparation (Sept. 05- Sept. 06)

- 1- Renforcement immédiat de la vigilance en France
 - Sensibilisation au signalement d'ICD
- 2- Guide Raisin, surveillance et signalement (mai 2006) : <http://www.invs.sante.fr/raisin>
 - Recommandations pour le diagnostic : culture + toxines
 - Définitions des critères de signalement
 - cas groupés (épidémies)
 - cas sévères:
 - si cas communautaire, motif d'hospitalisation
 - Leucocytes >20 000/mm³
 - Passage en réanimation pour complication
 - Chirurgie
 - Décès
- 3- Réseau de laboratoires autour du CNR Anaérobie (Mai 2006) <http://www.pasteur.fr/sante/cire/cadre/cnra/anaer-activites.html>
 - Un labo « expert » par interrégion
 - Standardisation des méthodes de typage

Conduite à tenir :
diagnostic,
investigation, surveillance,
et principes de prévention
et de maîtrise des
infections à Clostridium difficile.

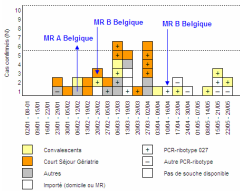
2-Phase de préparation (Sept. 05-Sept. 06)

- 4- Saisine du CTINILS (3 mars 2006) et Avis du CTINILS du 21 août 2006
 - Conduite à tenir sur le diagnostic, l'investigation, la surveillance, et les principes de prévention et de maîtrise des infections à Clostridium difficile
- 5- Partage d'expérience avec les pays européens
 - Réunion ECDC-ESGCD (janvier 2006)
 - Mise au point et définitions européennes (Kuijper E., CMI 2006)
- 6- Informations de la DGS- Réunions d'experts au Ministère (Août 2006)
- 7- Sensibilisation des établissements de santé (Août-septembre 2006)
 - Circulaire DHOS/E2/DGS/5C/2006/335 du 1er septembre 2006 relative aux recommandations de maîtrise de la diffusion des infections à C. difficile dans les établissements de santé
 - Circulaire DGAS (15/09/06) (maisons de retraite et EHPAD)

3-Phase d'alerte (1)



- 1^{ers} cas groupés d'infections à *C. difficile* 027, Nord (26 Mars 2006)



- Jan- Mai 2006 : 1^{ère} épidémie (Valencienne)
 - ✓ 41 cas (gériatrie, SSR)
 - ✓ âge moy. : 83 ans
 - ✓ 16/22 souches sont 027
 - ✓ 14 décès (non attribuable à *C. difficile*)

- 2^{ème} vague : août 2006 (58 cas)



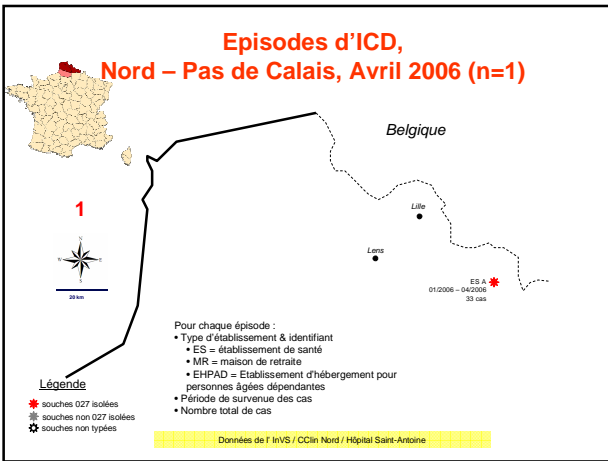
M Tachon¹, C Cattoen², K Blanckaert², I Poujo³, A Carbonne², F Barbut⁴, JC Petit⁴, B Coignard², Eurosurv may 2006, 11 (5) E060504.1

3-Phase d'alerte (2)



- Activation des réseaux (mars 2006)
 - ✓ CCLINs et antennes régionales
 - réunion interrégionale d'information des présidents de CLIN et des Équipes d'hygiène
 - alerte Mail à partir des listes de diffusion du CCLIN Paris Nord
 - ✓ Réseau des microbiologistes régionaux
 - transmission des recommandations concernant la recherche de toxine A+B et transfert des techniques de culture
 - signalement interne à partir du laboratoire
 - ✓ Réseau des praticiens hygiénistes régionaux
 - signalement externe des cas sévères ou groupés
 - formations aux mesures de prévention spécifiques

Episodes d'ICD, Nord – Pas de Calais, Avril 2006 (n=1)

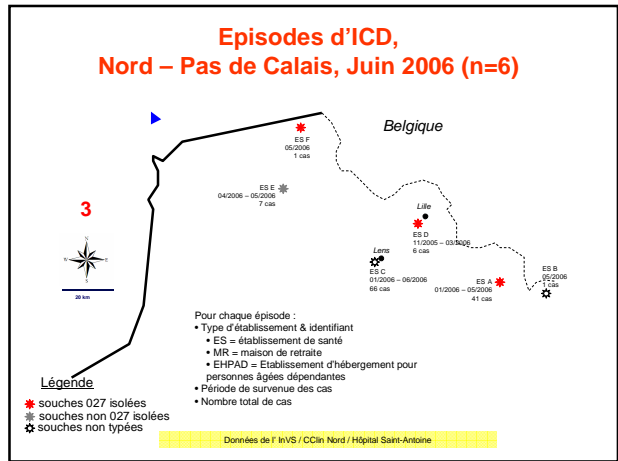


- Pour chaque épisode :
- Type d'établissement & identifiant
 - ES = établissement de santé
 - MR = maison de retraite
 - EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 - Période de survenue des cas
 - Nombre total de cas

- Légende
- ☄ souches 027 isolées
 - ☄ souches non 027 isolées
 - ☄ souches non typées

Données de l'INVS / CCLIN Nord / Hôpital Saint-Antoine

Episodes d'ICD, Nord – Pas de Calais, Juin 2006 (n=6)

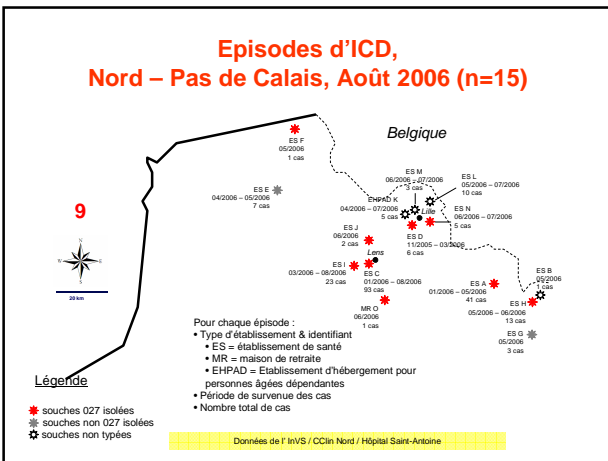


- Pour chaque épisode :
- Type d'établissement & identifiant
 - ES = établissement de santé
 - MR = maison de retraite
 - EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 - Période de survenue des cas
 - Nombre total de cas

- Légende
- ☄ souches 027 isolées
 - ☄ souches non 027 isolées
 - ☄ souches non typées

Données de l'INVS / CCLIN Nord / Hôpital Saint-Antoine

Episodes d'ICD, Nord – Pas de Calais, Août 2006 (n=15)

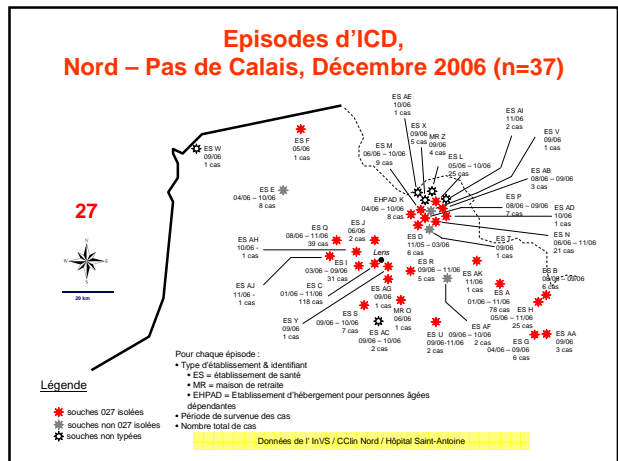


- Pour chaque épisode :
- Type d'établissement & identifiant
 - ES = établissement de santé
 - MR = maison de retraite
 - EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 - Période de survenue des cas
 - Nombre total de cas

- Légende
- ☄ souches 027 isolées
 - ☄ souches non 027 isolées
 - ☄ souches non typées

Données de l'INVS / CCLIN Nord / Hôpital Saint-Antoine

Episodes d'ICD, Nord – Pas de Calais, Décembre 2006 (n=37)



- Pour chaque épisode :
- Type d'établissement & identifiant
 - ES = établissement de santé
 - MR = maison de retraite
 - EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 - Période de survenue des cas
 - Nombre total de cas

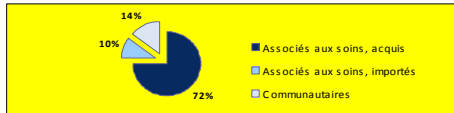
- Légende
- ☄ souches 027 isolées
 - ☄ souches non 027 isolées
 - ☄ souches non typées

Données de l'INVS / CCLIN Nord / Hôpital Saint-Antoine

4-Phase de suivi (1)

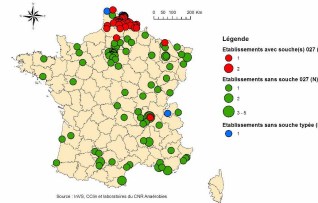
Caractéristiques des signalements d'ICD, Nord-Pas de Calais, Janvier 2006 – Mars 2007

- 46 épisodes, 31 cas groupés (2 à 128 cas)
- 530 cas (41 hôpitaux et 3 maisons de retraite)
 - services de médecine, gériatrie, chirurgie et long séjour
 - age médian : 82 ans, M/F sex-ratio = 0.49
 - cas sévères : 70 (14%),
 - 23 (4%) décès imputable à *C. difficile*



4-Phase de suivi (2)

Episodes d'infection à *C. difficile*, par type de souche, France, janvier 2006 à avril 2007

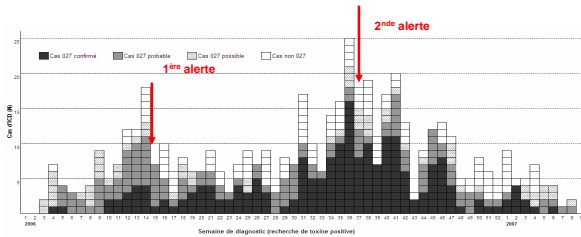


- Nord de la France
 - 46 ES
 - 530 cas
 - 410 souches
 - 266 (65%) 027+
- Ailleurs
 - 118 ES
 - 347 cas
 - 161 souches
 - 11 (7%) 027+

Source: InVS/Raisin, Avril 2007

4-Phase de suivi (3)

Infections à *C. difficile*, par type de cas et semaine de diagnostic, Nord-Pas de Calais, janvier 2006 à avril 2007



Source: InVS/Raisin, *C. difficile* reference laboratories, 4/04/2007

4-Phase de suivi (4)

Infections à *C. difficile*, France, Avril à Août 2007

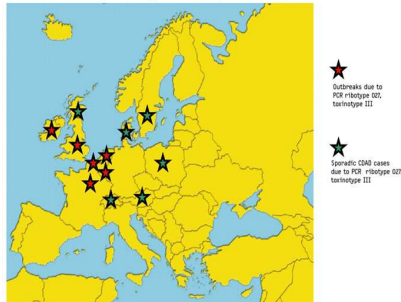
| | Nord - Pas de Calais | Somme | Autres régions de France | Total |
|-----------------------|----------------------|----------|--------------------------|----------|
| Signalement | 17 | 8 | 77 | 102 |
| Etabliss ¹ | 15 | 1 | 47 | 63 |
| Cas | 32 | 10 | 159 | 201 |
| Souches | 98 | 43 | 232 | 373 |
| 027+ | 36 (37%) | 19 (44%) | 7 (3%) | 62 (17%) |

Source: InVS/Raisin, *C. difficile* reference laboratories, as of 07/09/2007

Situation en Europe, Juin 2007

(Kuijper E., Eurosurveillance monthly 2007, 12)

FIGURE
Distribution of *C. difficile* ribotype 027 in Europe* as of June 2007



* Not all countries have performed surveillance studies to *C. difficile* type 027 and this figure may underestimate the number of affected countries

Conclusion

- ❖ *C. difficile* 027 a diffusé en France essentiellement dans le Nord :
 - ☑ La veille scientifique a permis d'anticiper les mesures et d'être réactif
 - ☑ les réseaux locaux ont été efficaces (transfert d'informations entre hôpitaux)
 - ☑ Les épidémies ont été contrôlées par l'application de mesures d'isolement et de cohorting
 - ☑ Les épidémies ont eu un impact majeur sur les hôpitaux
 - Épuisement des équipes (pression des politiques, des familles, des media ...)
 - Diminution d'activité
 - Surcoût (10 000 euros /cas)
- ❖ La surveillance ciblée s'est avérée utile pour dépister et suivre l'épidémie
 - ☑ Absence de données d'incidence
 - ☑ Surveillance nationale prévue en 2008

Remerciements

- **Institut de Veille Sanitaire (Saint-Maurice)**
B. Coignard, I. Poujol
JM. Thiolet, JC. Desenclos
- **CNR Anaérobie (Institut Pasteur)**
MR. Popoff, Ph Bouvet, JPh Carlier
- **CClin Nord (Paris)**
K. Blanckaert, A. Carbonne
P. Astagneau
- **Laboratoire associé *C. difficile***
V. Lalande, D. Decré, J. Tankovic,
B. Burghoffer, JC. Petit
- **Professionnels de santé des ES ayant été confrontés à des épidémies**
- **Laboratoires experts**
P. Boquet (Nice)
H. Marchandin (Montpellier)
F. Mory (Nancy)
JL. Pons, L. Lemée (Rouen)
N. Marty (Toulouse)

Hypothèses

- Augmentation d'incidence
 - Vieillesse de la population ?
 - Amélioration diagnostique ?
- Emergence et dissémination O27
 - Changement dans les pratiques d'hygiène (PHA) ? → **NON**
 - Boyce, ICHE 2006, 27:479-483;
 - Gordin FM., ICHE, 2005, 26, 650-53
 - Augmentation de la pression de sélection (fluoroquinolones)
 - Pepin J, CID 2005, 41, 1254-60;
 - Goorthuis A, CID, 2007, 45, 695-703
 - Biller P. et al., ICHE 2006, 28, 198, 201
 - Kazakova SV, Arch Int Med 2006, 166, 2518-2524
 - Plus grande capacité de sporulation ? Meilleure adaptation à l'environnement ?
 - Wilcox et al., JHI, 2003, 54, 109-114
 - Fawley et al., ICHE 2007; 28; 920-925