



## ENQUÊTE

### ÉPIDÉMIE DE DIARRHÉES LIÉES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SIDA

F. BARBUT \*, N. MARIO \*, D. BINET \*\*, M.-C. MEYOHAS \*\*, J. FROTTIER \*\* et J.-C. PETIT \*

*Clostridium difficile* est responsable actuellement de 20 à 30 % des diarrhées liées à l'antibiothérapie et de 95 % des colites pseudo-membraneuses [1] : bien qu'il représente l'entéropathogène le plus fréquemment isolé dans les coprocultures, paradoxalement sa recherche dans un laboratoire de bactériologie n'est pas systématique. La physiopathologie des infections digestives liées à *C. difficile* repose sur la sécrétion de 2 toxines. Seules les souches toxinogènes sont pathogènes [2].

De nombreux exemples d'épidémies de diarrhées liées à *C. difficile* ont été rapportées dans la littérature [3] : elles surviennent le plus souvent chez des patients dont l'écosystème digestif est perturbé : si l'antibiothérapie représente le principal facteur de risque, d'autres facteurs (prise de laxatifs, chimiothérapie anticancéreuse, chirurgie digestive, nutrition entérale) favorisent également l'acquisition de *C. difficile* [4]. Le réservoir de cette bactérie anaérobie est digestif et sa transmission s'effectue par voie manuportée, directement de patient à patient ou par l'intermédiaire du personnel soignant. Cette transmission est favorisée par la grande résistance des spores de *C. difficile* qui peuvent persister des mois sur des supports inertes (sols, interrupteurs, draps, etc.).

Nous avons observé en 1992 dans le service de maladies infectieuses de l'hôpital Saint-Antoine une épidémie de diarrhées liées à *C. difficile* qui a touché 19 patients atteints de SIDA. L'étude descriptive de cette épidémie ainsi que le typage génomique des souches nous ont permis de caractériser les mécanismes de transmission de ce germe et de proposer quelques conseils prophylactiques.

#### MATÉRIELS ET MÉTHODES

##### Patients

Au cours de l'année 1992, 30 souches de *C. difficile* ont été isolées des selles de 19 patients (17 hommes, 2 femmes) atteints de SIDA (stade IV de la classification du C.D.C.) tous hospitalisés dans le même service de maladies infectieuses et présentant une diarrhée post-antibiotique.

L'étude de la répartition des cas (1 cas étant défini comme un patient ayant une coproculture positive à *C. difficile*) a montré l'existence de 2 bouffées épidémiques en mai [5 cas] et en août [4 cas] (fig. 1).

##### Étude des souches

Les souches de *C. difficile* ont été isolées des selles des patients sur un milieu sélectif et identifiées à l'aide de tests biochimiques. La recherche de la

toxine B a été réalisée directement à partir des selles du patient par la mise en évidence à partir d'un filtrat de selles d'un effet cytopathique caractéristique en culture cellulaire (test de cytotoxicité des selles).

Afin d'élucider les mécanismes de transmission de *C. difficile*, toutes les souches ont été analysées par une méthode de typage moléculaire appelée le R.A.P.-D.N.A. (Random Amplified Polymorphic D.N.A.) [5] : cette technique consiste à amplifier au hasard par P.C.R. (Polymerase Chain Reaction) des fragments du génome de *C. difficile* en utilisant une seule amorce oligonucléotidique (10-mers). Les fragments amplifiés sont ensuite analysés après migration sur gel d'agarose et chaque profil électrophorétique est caractéristique d'une souche. Le pouvoir discriminant et la reproductibilité de cette méthode ont été préalablement étudiés et validés à partir de 20 souches de référence.

#### RÉSULTATS

##### Toxinogénèse

Parmi les 30 souches isolées (chez 19 patients), 27 (correspondant à 16 patients) étaient toxinogènes et par conséquent directement incriminées dans la survenue de la diarrhée. 3 souches (correspondant aux patients BEG, MOR, BLA) étaient non toxinogènes et ne pouvaient être, à ce titre, responsables de la diarrhée.

##### Typage des souches

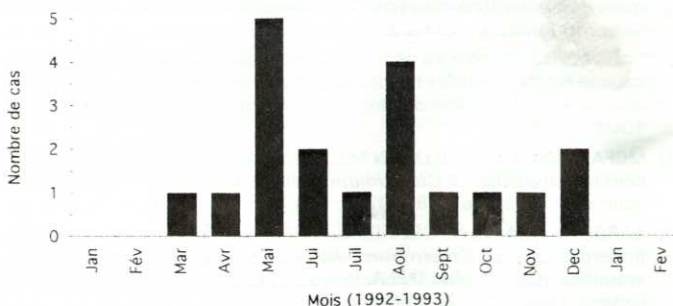
Le typage des 30 souches par R.A.P.-D.N.A. a montré la présence de 6 profils génomiques différents :

- un même profil génomique a été retrouvé chez 15 patients, suggérant ainsi la transmission de la même souche (souche « épidémique ») de patient à patient (fig. 2) ;
- les 3 souches non toxinogènes (BEG, MOR, BLA) présentaient, comme attendu, des profils différents de celui de la souche épidémique et également différents entre eux, confirmant ainsi le pouvoir discriminant du R.A.P.-D.N.A. ;
- parmi les 7 patients chez lesquels *C. difficile* a été isolé plusieurs fois au cours de 1 ou 2 hospitalisations, 1 seul (BON) a été colonisé par 2 souches différentes : le premier isolat présentait un profil électrophorétique différent de celui de la souche épidémique puis celle-ci a été ensuite acquise au cours de l'hospitalisation.

##### Étude temporelle (fig. 2)

L'étude temporelle des cas a montré que l'origine de la diarrhée était nosocomiale (apparition après 48 heures d'hospitalisation) chez 17 patients ; elle était d'origine communautaire chez 2 patients (B.R.A., D.U.F.) et constituait le motif d'hospitalisation. Cependant, chez ces 2 patients, la souche présentait le même profil génomique que celui de la souche épidémique, posant le problème délicat de son mode d'acquisition. Pour le premier cas (B.R.A.), il s'agissait d'une rechute de diarrhée due à la souche épidémique acquise précédemment ; l'autre cas (D.U.F.) correspondait à un patient qui avait été hospitalisé quelque temps auparavant dans une chambre du service où avait séjourné un patient porteur de la souche épidémique.

Figure 1. — Courbe épidémique des nouveaux cas d'isolement de *Clostridium difficile*



\* Service de bactériologie-virologie.

\*\* Service de maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris.



Figure 2. — Étude temporelle de l'épidémie de *Clostridium difficile*

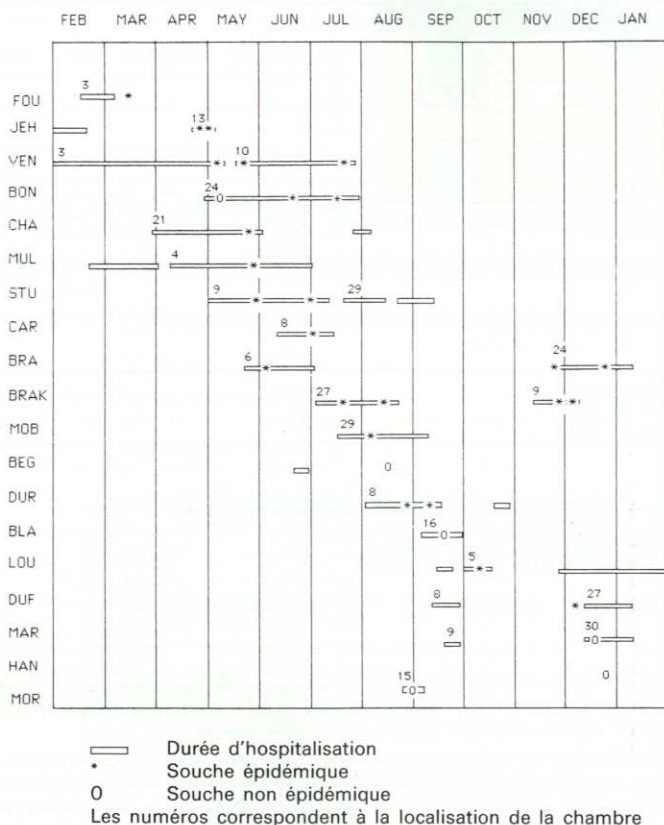
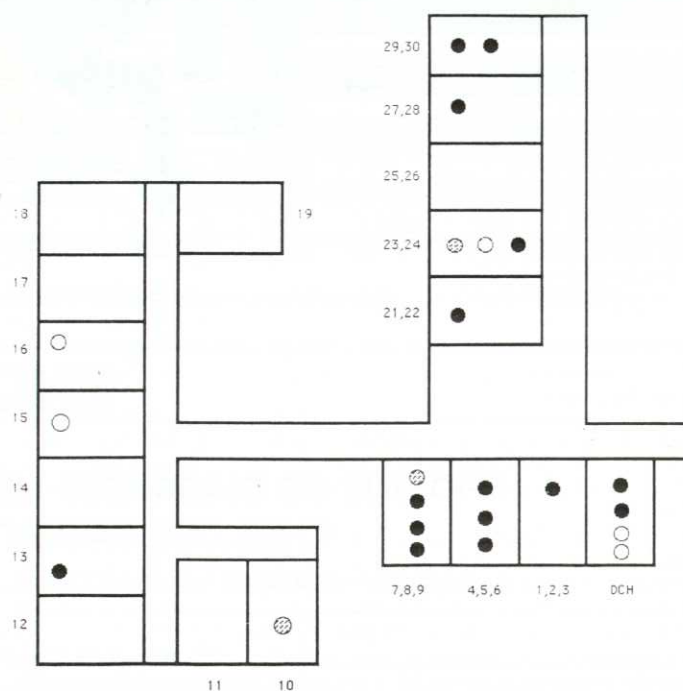


Figure 3. — Répartition spatiale des patients porteurs de *Clostridium difficile*



● Patients colonisés par la souche épidémique  
○ Réhospitalisation de patients colonisés par la souche épidémique  
○ Patients colonisés par une souche différente de la souche épidémique HDJ (Hôpital de jour)

Étude spatiale des cas (fig. 3)

La majorité des cas est survenue dans les 2 ailes du service comportant des chambres à plusieurs lits. Néanmoins, la souche épidémique a également été retrouvée chez un patient hospitalisé dans une chambre seule située dans la troisième aile du service éloignée des 2 autres.

DISCUSSION

Les patients atteints de SIDA présentent de nombreux facteurs de risque d'acquisition de *C. difficile*. La survenue d'une diarrhée chez ces patients doit systématiquement faire rechercher *C. difficile* — ou mieux encore ses toxines — dans les selles.

Les résultats de cette étude montrent qu'une même souche peut être transmise de patient à patient et être responsable d'une véritable épidémie (15 cas) de diarrhée nosocomiale. Plusieurs points sont à souligner :

- la transmission de *C. difficile* peut avoir lieu à distance dans le temps. La même souche a persisté dans le service de maladies infectieuses pendant une année ; cette persistance peut s'expliquer à la fois par la facilité de dissémination de *C. difficile* à partir d'un patient diarrhéique et également par la grande résistance des spores dans l'environnement hospitalier. McFarland et coll. [4] ont ainsi montré que *C. difficile* pouvait être retrouvé dans l'environnement de 49 % des chambres de patients ayant une diarrhée à *C. difficile* et dans 29 % des chambres de patients non diarrhéiques (porteurs sains). Les objets les plus fréquemment contaminés sont les sols, les poignées de porte, les interrupteurs, les couvertures, les lavabos et les sièges des toilettes. Compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail, nous n'avons pu évaluer la contamination de l'environnement ;
- la transmission de *C. difficile* peut s'effectuer à distance dans l'espace (fig. 3). La majorité des cas est survenue dans les 2 ailes du service comportant des chambres à plusieurs lits, suggérant une transmission directe de *C. difficile* de patient à patient. Néanmoins, la souche épidémique a également été retrouvée chez un patient hospitalisé dans une chambre seule éloignée du foyer épidémique. Malgré la sectorisation des soins infirmiers, une transmission à distance peut avoir lieu de façon « indirecte » ;
- un même patient peut être colonisé au cours de son hospitalisation par des souches différentes de *C. difficile*. Le remplacement d'un clone par un autre peut s'expliquer par la différence de sensibilité des souches aux antibiotiques ou par des différences de leur pouvoir d'adhésion à la muqueuse digestive. Des coinfections par plusieurs souches ont également été rapportées ;
- bien que la plupart des cas de diarrhées liées à *C. difficile* au cours de cette étude soient d'origine nosocomiale, nous avons montré qu'un patient (D.U.F.) peut acquérir la souche de façon asymptomatique au cours d'une hospitalisation et développer ultérieurement, après sa sortie de l'hôpital, une diarrhée liée à cette souche. Il apparaît donc nécessaire de dépister ces porteurs « sains » et d'en informer le clinicien afin qu'il garde en mémoire cet entéropathogène, notamment si, par la suite, le patient développe une diarrhée sous antibiotiques.

En novembre 1992, la reconnaissance tardive de cette épidémie de diarrhées liées à *C. difficile* a conduit à un renforcement des mesures d'hygiène : lavage soigneux des mains à base de chlorhexidine, isolement entérique du patient si possible, nettoyage quotidien des chambres et des objets les plus fréquemment contaminés (téléphone, interrupteurs, poignées de porte...), utilisation si possible de gants à usage unique pour les soins, signalisation ostensible dans le dossier médical d'une diarrhée à *C. difficile*. L'ensemble de ces mesures semble avoir été efficace si l'on considère l'absence de nouveaux cas de diarrhées liées à *C. difficile* en janvier et en février 1993. Depuis cette date, nous effectuons une surveillance prospective des souches de *C. difficile* isolées chez les patients du service de maladies infectieuses et n'avons pas observé, à ce jour, la réémergence de la souche épidémique.

CONCLUSION

*C. difficile* est reconnu comme étant l'entéropathogène le plus fréquemment retrouvé dans les diarrhées nosocomiales de l'adulte. Les patients atteints de SIDA sont des cibles de choix pour l'acquisition nosocomiale de ce germe compte tenu de leurs hospitalisations répétées et des antibiothérapies auxquelles ils sont soumis. Les cliniciens devraient penser à ce germe devant une diarrhée acquise en cours d'hospitalisation survenant dans ce groupe de patients « à risque ». Quant aux bactériologistes, les nouveaux moyens de diagnostic qui sont mis à leur disposition (test ELISA) devraient leur permettre de réaliser cette recherche plus facilement et plus systématiquement. Devant un cas déclaré de diarrhée liée à *C. difficile*, il est impératif que les mesures d'hygiène soient renforcées (lavage des mains, isolement entérique, signalisation ostensible) afin de limiter la dissémination de cette bactérie à d'autres patients.

BIBLIOGRAPHIE

[1] LYERLY D.M., KRIVAN H.C., WILKINS T.D. — *Clostridium difficile* : its disease and toxins. — Clinical Microbiology Review 1988, 1 : 1-18.  
[2] BARBUT F., CORTIER G., PETIT J.-C. — Mécanismes physiopathologiques des infections digestives à *Clostridium difficile*. — Médecine/Sciences 1992, 3 : 214-22.  
[3] TABAQCALI S., WILKS M. — Epidemiological aspects of infections caused by *Bacteroides fragilis* and *Clostridium difficile*. — European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1992, 11 : 1049-57.  
[4] MCFARLAND L.V., MULLIGAN M.E., KWOK R.Y., STAMM W.E. — Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infections. — New England Journal of Medicine 1989, 320 : 204-10.  
[5] BARBUT F., MARIO N., DELMEE M., GOZLAN J., PETIT J.-C. — Genomic fingerprinting of *Clostridium difficile* isolates by using random amplified polymorphic D.N.A. (R.A.P.D.) assay. — F.E.M.S. Microbiology Letters, 1993, 114, 161-66.