

# VALIDATION ET CARACTÉRISATION DES DIARRHÉES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* D'ATTRIBUTION COMMUNAUTAIRE, SURVEILLANCE PROVINCIALE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES – DIARRHÉES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (SPIN-CD)

<sup>1</sup>Département de Médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Qc, Canada; <sup>2</sup>Institut national de santé publique du Québec, Québec, Qc, Canada  
<sup>3</sup>Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Qc, Canada; <sup>4</sup>Centre hospitalier du Grand-Portage, CISSS du Bas-St-Laurent, Qc, Canada  
<sup>5</sup>Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Hôpital général Juif, Montréal, Qc, Canada <sup>6</sup>Facultés de médecine, Université McGill, Montréal, Qc, Canada  
<sup>7</sup>Unité sur la prévention et le contrôle des infections, Hôpital général Juif Sir Mortimer B. Davis, Montréal, Qc, Canada

## CONTEXTE

Les diarrhées à *Clostridium difficile* d'attribution communautaire (DACD-AC) et d'attribution nosocomiale (DACD-N) font l'objet d'un programme de surveillance à déclaration obligatoire au Québec depuis août 2004 dans 95 établissements de soins de santé relevant du SPIN-CD. Le taux d'incidence des DACD-AC a augmenté de façon continue depuis 2007 sans explication évidente connue. La première partie est une étude rétrospective qui vise à valider et à caractériser les DACD-AC rapportées dans la surveillance et à évaluer les variations temporelles dans un large éventail de variables démographiques, cliniques et de laboratoire au niveau du patient. La deuxième partie est une étude de tendance qui vise à évaluer l'association possible entre les variations du taux d'incidence des DACD-AC et des DACD-N et l'utilisation de divers tests diagnostiques de laboratoire au niveau institutionnel.

## OBJECTIFS

- 1) Valider et caractériser les cas de DACD-AC signalés dans la surveillance;
- 2) Étudier les causes potentielles de l'augmentation du taux d'incidence des DACD-AC;
- 3) Étudier les tendances du taux d'incidence des DACD-AC et des DACD-N au niveau institutionnel selon les différents tests diagnostiques de laboratoire.

## MÉTHODOLOGIE

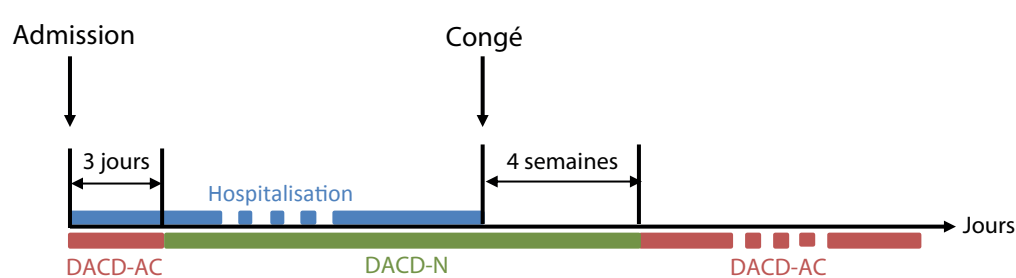
**Le SPIN-CD:** Le SPIN-CD a été mis en place en août 2004 avec pour objectif principal de suivre le taux d'incidence des DACD d'attribution nosocomiale et d'évaluer les principales causes et facteurs de risque des DACD (1). Comme pour les DACD-N, le nombre de DACD-AC est saisi en agrégé sur la plateforme Web Nosokos. Toutefois, les informations cliniques relatives pour chacun des patients ne sont pas rapportées (2). La surveillance est réalisée de manière active et prospective par les infirmières en prévention et contrôle des infections.

**Définition des DACD-N et DACD-AC:** une DACD est définie comme suit: 1) diarrhée (au moins 3 selles liquides ou semi-liquides qui épousent la forme d'un contenant à l'intérieur de 24 heures) durant au moins 24 heures avec confirmation de la présence de toxine ou de gène de toxine de *C. difficile* toxigénique; ou 2) changement dans les caractéristiques des selles (augmentation de la fréquence, de la quantité ou de la consistance) chez un usager ayant des selles molles ou liquides chroniques sans autres causes évidentes avec confirmation de la présence de toxine ou de gène de toxine de *C. difficile* toxigénique; ou 3) un diagnostic de colite pseudomembraneuse lors d'une sigmoïdoscopie ou d'une colonoscopie; ou 4) diagnostic histopathologique de colite à *C. difficile* (avec ou sans diarrhée) (2).

Les DACD pour lesquelles le patient a développé des symptômes dans les 3 jours suivant son admission, mais sans antécédents d'hospitalisation ou de consultation en soins ambulatoires au cours des 4 semaines précédentes, sont attribuées à la communauté (DACD-AC). Les DACD sont considérées comme nosocomiales à l'installation de soins de santé (DACD-N) s'ils surviennent plus de 3 jours après l'hospitalisation et jusqu'à 4 semaines après le congé (Figure 1).

Figure 1

### Critères chronologiques pour l'origine d'attribution des DACD



**Étude rétrospective:** Une étude rétrospective a été réalisée à l'aide d'une enquête envoyée aux différentes installations éligibles. Les installations participantes au SPIN-CD qui ont signalé au moins 3 DACD-AC du 1er avril 2016 au 31 mars 2017 (2016-2017) ont été invitées à participer et à fournir des informations cliniques concernant jusqu'à 3 DACD-AC consécutives entre le 1er avril 2011 et le 31 mars 2012 (2011-2012) et jusqu'à 3 DACD-AC consécutives entre le 1er avril 2016 et le 31 mars 2017 (2016-2017).

**Variables au niveau du patient:** Pour caractériser chaque DACD-AC, un large éventail de variables démographiques, cliniques et de laboratoire ont été recueillies tels que les antécédents médicaux, les antécédents de contacts avec des installations de soins de santé primaires et secondaires, l'utilisation d'antibiotiques antérieurs ainsi que les tests diagnostiques de laboratoire.

**Étude de tendance des taux d'incidence des DACD-AC et des DACD-N au niveau institutionnel selon les différents tests diagnostiques de laboratoire:** Afin d'évaluer l'association possible entre l'évolution des taux d'incidence des DACD-AC et des DACD-N selon les tests diagnostiques de laboratoire utilisés en 2010-2011 et en 2016-2017 pour chacune des 49 installations ayant répondu à l'enquête.

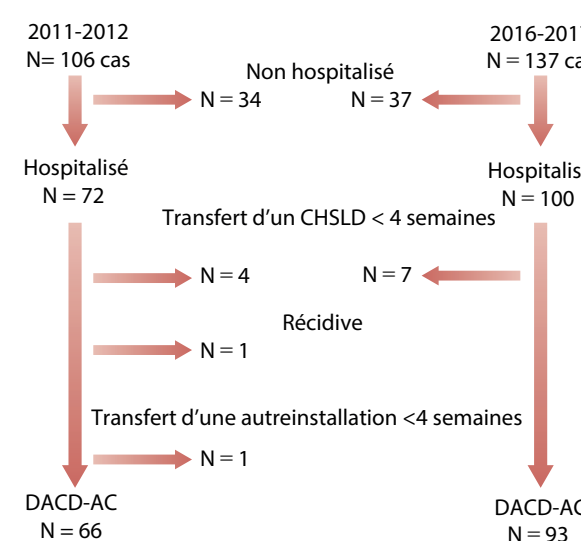
**Analyse des données:** Des tests de Chi<sup>2</sup> et de Student ont été utilisés pour tester les différences d'une année par rapport à l'autre des fréquences et des moyennes des variables à l'aide de SAS 9.4 (SAS Institute Inc). La valeur de p < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. La comparaison d'homogénéité des courbes de Kaplan Meier a été testée à l'aide du test du log-rank. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les taux d'incidence.

## RÉSULTATS

Au total, 49 installations de soins de santé ont fourni des données sur 243 DACD-AC parmi lesquelles 71 n'ont pas été hospitalisés (29,2%), ce qui résulte à un total de 172 DACD-AC hospitalisés (Figure 2). Après exclusion des cas non hospitalisés, des transferts d'un soin de longue durée < 4 semaines, des récidives et des transferts d'une autre installation < 4 semaines, 159 (92,4%) répondent aux critères de la définition pour une DACD-AC du SPIN-CD.

Figure 2

### Diagramme des critères d'inclusion et d'exclusion des DACD-AC rapportés en 2011-2012 et 2016-2017



**Caractéristiques cliniques des DACD-AC:** La plupart des patients (67,3%) étaient des femmes et leur âge moyen était de 66,7 ± 20,5 ans (Tableau 1). Au total, pour 15,9% et 26,4% des DACD-AC des symptômes de vomissements et de rectorragie sont rapportés à l'admission du patient. Parmi les 159 DACD-AC, 74% avaient reçu des antibiotiques au cours de l'année précédant le diagnostic et le type d'antibiotique était connu pour 70% d'entre eux (Tableau 2). La proportion de cas ayant visité des établissements de santé et des établissements de soins ambulatoires au cours de l'année précédant l'admission du patient était de 31,2% et 65,4%, respectivement. Enfin, la proportion de DACD-AC diagnostiquées par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) en laboratoire était rare en 2011-2012 (7,6%) et beaucoup plus fréquente en 2016-2017 (54,8%).

Tableau 1

### Description démographique des DACD-AC rapportés en 2011-2012 et 2016-2017

Variable	2011-2012		2016-2017		p-value
	n	%	n	%	
<b>Nombre d'installations</b>	34		44		
Non universitaire	23	67,6%	27	61,4%	
Universitaire	8	23,5%	13	29,5%	
<b>Nombre de DACD-AC</b>	66		93		
<b>Mission</b>					
Non universitaire	46	69,7%	59	63,4%	
Universitaire	20	30,3%	34	36,6%	0,41
<b>Âge recrutement (moyenne ± ET)</b>	64,2 (2,7)		68,4 (2,0)		0,18
<b>Sexe</b>					
Homme	23	34,8%	29	31,2%	
Femme	43	65,2%	64	68,8%	0,63

Tableau 2

### Fréquence de la prescription des antibiotiques durant l'année précédant le diagnostic en 2011-2012 et 2016-2017

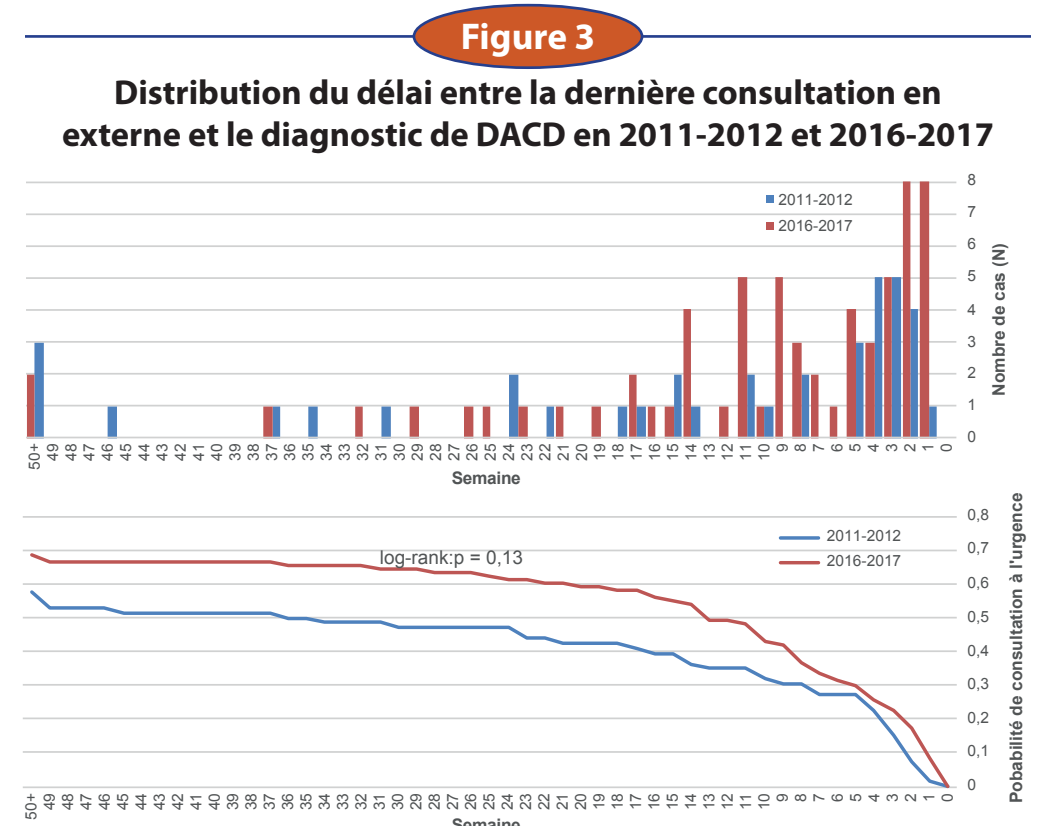
Variable	2011-2012		2016-2017		p-value
	n	%	n	%	
<b>Penicillines</b>					
Oui	21	31,8%	20	21,5%	
Non	45	68,2%	73	78,5%	0,14
<b>Céphalosporines</b>					
Oui	15	22,7%	14	15,1%	
Non	51	77,3%	79	84,9%	0,27
<b>Macrolides</b>					
Oui	10	15,2%	16	17,2%	
Non	56	84,8%	77	82,8%	0,73
<b>Quinolones</b>					
Oui	18	27,3%	23	24,7%	
Non	48	72,7%	70	75,3%	0,72
<b>Flagyl ou de vancomycine</b>					
Oui	5	7,6%	10	10,8%	
Non	61	92,4%	83	89,2%	0,50
<b>Autres antibiotiques</b>					
Oui	8	12,1%	12	12,9%	
Non	58	87,9%	81	87,1%	0,88
<b>Nombre d'antibiotiques prescrits dans l'année précédant le diagnostic</b>					
1 antibiotique	25	37,9%	41	44,1%	
2 antibiotiques	12	18,2%	20	21,5%	
3 antibiotiques et +	9	13,6%	4	4,3%	0,10

**Variations des caractéristiques cliniques, 2011-2012 et 2016-2017:** Entre les deux années d'enquête, il n'y a pas eu de changement significatif dans les variables sociodémographiques et cliniques des DACD-AC (Tableau 1). Aucune différence n'a été observée dans la proportion de rectorragies (15,2% en 2011-2012; 15,1% en 2016-2017; p = 0,88), de vomissements (25,8% en 2011-2012; 26,9% en 2016-2017; p = 0,83), de maladies intestinales inflammatoires (15,2% en 2011-2012; 11,8% en 2016-2017; p = 0,39), de maladies immunosuppressives (7,6% en 2011-2012; 5,4% en 2016-2017; p = 0,39), de médicaments immunosuppressifs (9,1% en 2011-2012; 11,8% en 2016-2017; p = 0,86), de radiothérapie / chimiothérapie (4,5% en 2011-2012; 3,2% en 2016-2017; p = 0,16), de récidives de DACD (10,6% en 2011-2012; 7,5% en 2016-2017; p = 0,98) et de chirurgies abdominales (4,5% en 2011-2012; 2,2% en 2016-2017; p = 0,52).

Aucune différence n'a été observée dans la proportion de DACD-AC ayant reçu différentes classes d'antibiotiques (Tableau 2).

Aucune différence n'a été observée dans la proportion de patients recevant des antiH2 (1,5% en 2011-2012; 3,2% en 2016-2017; p = 0,37) et des inhibiteurs de pompe à protons (42,4% en 2011-2012; 46,2% en 2016-2017; p = 0,39) au moment du diagnostic.

Aussi, aucune différence n'est observée dans la proportion de patients ayant des antécédents d'hospitalisation (log-rank, p = 0,20) et la proportion de patients ayant des antécédents de consultation externe (log-rank, p = 0,13) (Figure 3) durant les 12 mois précédents.



Aucune différence n'a été observée dans la fréquence des hospitalisations dans une installation de soins de courte durée (47,0% en 2011-2012; 35,5% en 2016-2017; p = 0,11), des hospitalisations dans le même établissement de santé (43,9% en 2011-2012; 36,6% en 2016-2017; p = 0,29), des hébergements dans une résidence ou un établissement de soins de longue durée (1,5% en 2011-2012; 1,1% en 2016-2017; p = 0,11), des hébergements dans un établissement de soins en réadaptation (1,5% en 2011-2012; 2,2% en 2016-2017; p = 0,35), des consultations externes (60,6% en 2011-2012; 68,8% en 2016-2017; p = 0,18) au cours de l'année précédant le diagnostic.

**Variations des tests diagnostiques de laboratoire, 2011-2012 et 2016-2017 (au niveau du patient):** le résultat le plus frappant a été l'augmentation significative de l'utilisation du test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) en laboratoire (de 7,6% en 2011-2012 à 54,8% en 2016-2017; p < 0,0001) utilisé pour le diagnostic des DACD-AC (tableau 3).

Tableau 3

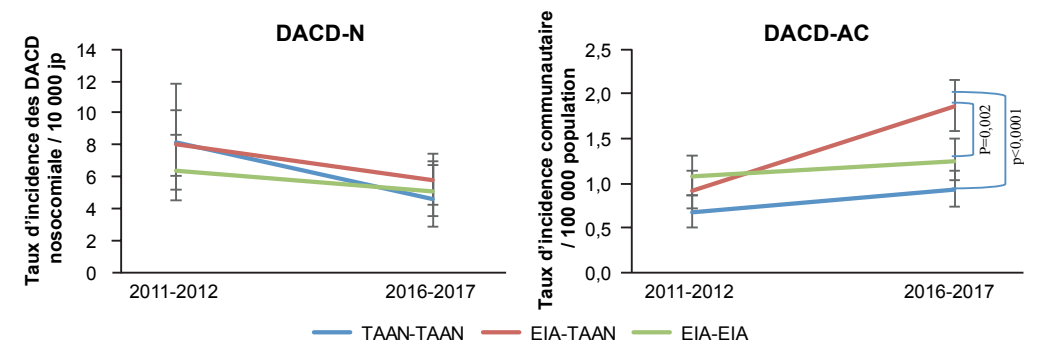
### Fréquence des tests diagnostiques en laboratoire au moment du diagnostic des DACD-AC en 2011-2012 et 2016-2017

Variable	2011-2012		2016-2017		p-value
	n	%	n	%	
<b>Test diagnostiques</b>					
PCR	5	7,6%	51	54,8%	
Recherche de toxines	54	81,8%	41	44,1%	< 0,0001
Inconnue	7	10,6%	1	1,1%	

**Variations des taux d'incidence selon les tests diagnostiques de laboratoire, 2011-2012 et 2016-2017 (niveau institutionnel):** Les tendances des taux d'incidence des DACD des installations ayant utilisé des TAAN pour le gène de la toxine B au cours des deux périodes de l'étude (2011-2012 et 2016-2017), des installations qui ont utilisé le test ELISA de type EIA pour les toxines A et B pendant les deux périodes d'étude et des installations qui sont passées de l'EIA au TAAN entre les périodes d'étude sont présentées à la figure 4 (3,4). Les installations qui sont passées de l'EIA en 2011-2012 au TAAN en 2016-2017 ont présenté une augmentation significative du taux d'incidence des DACD-AC pour 10 000 habitants par rapport aux installations qui utilisaient le TAAN-TAAN (p < 0,0001) et l'EIA-EIA (p = 0,002) (figure 4). En revanche, le taux d'incidence des DACD-N a globalement diminué de manière similaire dans les trois groupes de tests diagnostiques de laboratoire.

Figure 4

### Évolution des taux d'incidence des DACD-N et DACD-AC selon les groupes de tests diagnostiques des installations en 2011-2012 et 2016-2017



## CONCLUSION

Cette étude fournit des informations importantes sur les DACD-AC. Dans l'ensemble, les DACD-AC sont souvent mal classées, et la fréquence élevée des vomissements et des rectorragies signalés suggère que certains de ces cas peuvent ne pas correspondre à de vraies DACD-AC, même s'ils respectent la définition du SPIN-CD. De plus, la majorité des cas de DACD-AC semblent avoir déjà été en contact avec les établissements de santé durant l'année précédant le diagnostic. L'augmentation de DACD-AC était fortement associée à l'utilisation croissante de la PCR pour diagnostiquer les DACD, tant au niveau du patient qu'au niveau de l'installation.

## RÉFÉRENCES

1. Comité de surveillance provinciale des infections nosocomiales (SPIN), Garenc C, Longtin Y, Moisan D, Ngenda-Muadi M, Rocher I, et al. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea (CDAD) - Surveillance Results: 2016-2017 [Internet]. INSPQ; 2017. p. 15. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/en/nosocomial-infections/spin-cdad/surveillance-results-2016-2017>
2. Comité de surveillance provinciale des infections nosocomiales (SPIN-CD), Longtin Y, Tremblay C, Moisan D, Frenette C, Garenc C, et al. Surveillance provinciale des diarrhées associées au *Clostridium difficile* au Québec - Protocole [Internet]. INSPQ; 2018. p. 42. Disponible sur: [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/infectionsnosocomiales/protocole\\_dacd\\_2018.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/infectionsnosocomiales/protocole_dacd_2018.pdf)
3. Longtin Y, Trottier S, Brochu G, Paquet-Bolduc B, Garenc C, Loungnarath V, et al. Impact of the type of diagnostic assay on *Clostridium difficile* infection and complication rates in a mandatory reporting program. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. janv 2013;56(1):67-73.
4. Bogaty C, Lévesque S, Garenc C, Frenette C, Bolduc D, Galerneau L-A, et al. Trends in the use of laboratory tests for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection and association with incidence rates in Quebec, Canada, 2010-2014. Am J Infect Control. 23 mai 2017;