

# L'efficacité du probiotique Bio-k+<sup>R</sup> CL125<sup>R</sup> dans le contrôle de diarrhées dues au *Clostridium difficile* au Centre Hospitalier Pierre-le-Gardeur

Pierre-Jean Maziade MD<sup>1</sup>, Doris Gagné RN<sup>1</sup>, Gilles Murray MD<sup>1</sup>, Christine Jacob RN<sup>1</sup>, Pascale Pereira dt.p<sup>1</sup>, Line Méthot, B. Pharma, M. Sc adm<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Service de prévention des infections et <sup>2</sup>Département de pharmacie, Centre Hospitalier Pierre-Le-Gardeur

**Titre court: L'utilisation d'un probiotique dans la prévention de colites dues au *Clostridium difficile*.**

NB L'étude a été effectuée au Centre Hospitalier Pierre-Le-Gardeur

## Correspondance :

Dr Pierre-Jean Maziade  
Département de microbiologie  
Centre hospitalier Pierre-Le-Gardeur  
911 Montée des Pionniers  
Lachenaie (Québec) J6V 2H  
Tel : 450-654-7525  
Fax : 450-585-8297  
E-mail : [pierre-jean.maziade@ssss.gouv.qc.ca](mailto:pierre-jean.maziade@ssss.gouv.qc.ca)

## Synthèse

Durant l'année 2003, plusieurs hôpitaux au Québec ont connu une hausse du taux de morbidité et de mortalité à cause des diarrhées dues au *C. difficile*. En 1998 on avait établi un bon programme de prévention d'infections et depuis 2001, on a aussi établi un comité de pharmacovigilance pour réduire l'utilisation des antibiotiques. Malgré ces mesures préventives, on était dans l'incapacité de contrôler l'éclosion de *C. difficile*. En conséquence, on a décidé de donner le probiotique Bio-k+<sup>R</sup> CL125<sup>R</sup> à tous les patients traités aux antibiotiques. L'essai a commencé le 1<sup>e</sup> février 2004. Après un mois on a réussi à contrôler l'éclosion de diarrhées dues au *C. difficile*.

## Résumé :

**Introduction :** Malgré toutes les mesures prises en 2003 afin de contrôler l'éclosion de diarrhées dues au *C. difficile*, on était dans l'incapacité de réduire le taux de mortalité et de morbidité de cette maladie.

**Démarche :** L'étude a été entreprise du 1<sup>e</sup> février 2004 au 31 août 2005. Tous les patients d'âge adulte traités aux antibiotiques ont aussi reçu le probiotique Bio-k+<sup>R</sup> CL125<sup>R</sup> (un médicament à base de lait fermenté qui contient  $50 \times 10^9$  Lb *acidophilus* CL1285<sup>R</sup> et Lb *casei*). Ce produit a été donné aux patients en février et en mars 2004. Chaque patient a reçu une dose quotidienne de 98 ml pendant un mois. Aucun patient n'a été exclu. Au mois de mai 2004, on a augmenté le dosage à deux capsules par jour. La fréquence de nouveaux cas d'infections nosocomiales (diarrhées dues au *C. difficile*) a été calculée tous les mois pour chaque tranche de 1000 nouveaux patients. On a comparé la fréquence de cette période à celle de l'éclosion de *C. difficile* (du 1<sup>e</sup> Août 2003 au 31 Janvier 2004). Les échantillons de *C. difficile* ont été groupés en employant un test d'électrophorèse en gel pendant les périodes d'étude et d'éclosion. On a analysé la compliance

au médicament à base de lait fermenté. Nous avons contrôlé la présence de *Lactobacillus* dans les cultures de sang et de pus pendant la durée de l'étude.

**Résultats :** Durant la période d'étude, on a observé une baisse de fréquence de 94% de cas graves. Autrement dit, la fréquence a diminué de 5.1 cas par tranche de 1000 patients pendant la période d'éclosion à 0.3 cas par tranche de 1000 patients pendant la période d'étude. En outre, le taux de rechute a diminué de 39%. Les deux groupes étaient plus ou moins semblables en termes de co-morbidité (score d'APACHE 2). Tous les isolats de *C. difficile*, sauf un, comportaient une seule souche prédominante (pulsovar A.) Cette souche était très résistante aux fluorquinolones. La compliance au produit laitier fermenté à haute concentration de *Lb acidophilus*, CL1285<sup>R</sup> était de 66%. La conformité était de 77% lorsqu'on a tenu compte de ceux qui ont pris de plus petites doses. On n'a trouvé aucune infection due au *Lactobacillus* pendant la période ou les patients ont reçu un probiotique.

**Discussion :** Vu le contrôle rapide de l'éclosion de colite due au *clostridium difficile* et l'efficacité de Bio-K+<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>, nous recommandons fortement qu'un probiotique soit employé comme mesure préventive primaire pour les patients recevant des antibiotiques.

**Mots clés :** Clostridium difficile, colite, probiotique, antibiotique, Bio-K+<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>.

## Introduction

La colite due au *C. difficile* a été l'infection la plus courante dans notre institution. Pendant l'exercice budgétaire de 2002 – 2003, la fréquence était de 9.5 cas par 1000 patients admis à l'hôpital. Néanmoins les infections et les rechutes n'étaient pas sévères et les patients ont bien réagi aux médicaments métronidazole et vancomycine.

D'août à octobre 2003, on a observé une augmentation de 50% de l'incidence de cas nosocomiaux. En outre, les cas ont été plus sévères avec une augmentation du taux de mortalité, rarement observé dans ce type de pathologie. Bien plus, la réponse au traitement standard a été souvent soit lente soit inefficace. En mars 2003, plusieurs hôpitaux de Montréal et dans les Cantons de l'Est ont constaté une augmentation importante de diarrhées dues au *clostridium difficile*. La fréquence de cas nosocomiaux était de 28.2 par tranche de 1000 patients admis à l'hôpital; une fréquence cinq fois plus grande que celle observée en 2001 où la fréquence n'était de 5.7 cas par 1000 patients<sup>1</sup>.

En novembre 2003 un plan d'action précis a été mis en place pour corriger cette situation. Premièrement, tous les patients infectés ont été isolés dans des unités spéciales, avec un personnel soignant dédié uniquement à ces unités. Deuxièmement, un programme d'entretien rigoureux a été mis en place, incluant la désinfection des salles de bain, des toilettes, des murs et des planchers etc avec une attention plus particulière pour les chambres de patients atteints de diarrhée. En plus, la désinfection de l'équipement médical (brassards de tensiomètres, stéthoscopes, bassines de lits etc.) est effectuée après chaque utilisation pour réduire la contamination entre patients. Troisièmement, on a continué à surveiller de près l'utilisation des antibiotiques, principalement des céphalosporines de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération (un programme de pharmacovigilance est en place depuis 2001) ; de plus, par mesure de sécurité on a arrêté la prescription de moxifloxacin qui était utilisée depuis le printemps 2003. En effet, cet antibiotique a été impliqué dans 35% des cas d'infection entre août et octobre 2003, et jusqu'à 5.6% des patients traités avec la moxifloxacin ont présenté une colite à *C. difficile* (2.2% quand elle était administrée en monothérapie). Par contre, seulement 4.6% des patients traités par des céphalosporines de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération ont présenté une colite (1.2% en monothérapie), et seulement 0.9% des patients traités avec clindamycine ont contracté une colite due au *C. difficile*. Plusieurs études récemment publiées ont rapporté cette association entre l'utilisation des quinolones et la survenue de colites pseudo membraneuses<sup>2,3,4,5</sup>. Quatrièmement, depuis le mois d'avril 2003, on a mis en place une équipe qui lave les mains de patients deux fois par jour tous les jours avec un savon antibactérien à base d'alcool et de chlorexidine.

Malgré toutes ces mesures préventives, l'incidence de *C. difficile* a continué d'augmenter chez les patients hospitalisés. En conséquence, à partir du 1<sup>er</sup> février 2004, nous avons utilisé le probiotique Bio-K+r CL1285r préparé par Bio-K International chez tous les patients recevant une antibiothérapie. Notre objectif principal était de diminuer l'incidence des colites sévères associées au *C. difficile*.

### **Méthode**

Avant 2004 Le Centre hospitalier Pierre-Le-Gardeur pouvait recevoir 250 patients. En avril 2004 l'hôpital a déménagé dans un nouvel édifice pouvant accueillir 284 patients. L'étude a été effectuée du 1<sup>e</sup> février au 31 août 2005. En raison de la fermeture temporaire de plusieurs unités lors du déménagement, l'étude n'a pas inclus la fréquence de *C. difficile* pendant le mois d'avril 2004.

Les diarrhées associées au *C. difficile* sont définies par la présence d'une diarrhée avec des tests positifs pour les toxines A et B de la bactérie ; par l'apparition soudaine de la diarrhée sans autre étiologie décelable ; le diagnostic endoscopique de colite pseudo-membraneuse ou l'examen histologique. Un cas est considéré comme nosocomial si les symptômes surviennent au moins 72 heures après l'admission, et dans le mois qui suit cette admission. En présence d'un épisode récurrent de diarrhée, on considère qu'il s'agit d'une rechute s'il survient dans les 8 semaines après le premier diagnostic de *C. difficile*. Les cas de rechute n'ont été inclus qu'une fois dans l'étude. Les cas survenus en pédiatrie ont été exclus. Les cas nosocomiaux ont été classés suivant leur degré de sévérité évalué 30 jours après le diagnostic. Cette sévérité a été définie à partir d'au moins un des critères suivants : l'infection est directement la cause du décès ou a contribué au décès dans les 30 jours après le diagnostic ; séjour en soins intensifs ou colectomie ; chocs septiques ou mégacolon toxique. Pour chaque décès, le rôle de l'infection à *C. difficile* a été évalué indépendamment par 2 médecins. En cas de désaccord les 2 médecins devaient rechercher un consensus.

Tous les patients traités par antibiothérapie, hospitalisés ou en observation aux urgences, ont reçu le probiotique Bio-K r CL1285r pendant un mois. Ce produit contient une souche humaine de *Lactobacillus acidophilus* CL1285 et de *Lactobacillus casei* et a été caractérisé par l'Institut Pasteur. Ce probiotique est disponible sous 2 formes : flacon de 98 ml de lait fermenté contenant 50 milliards de bactéries vivantes et actives ; capsules contenant 30 milliards de bactéries. En février et mars 2004, le dosage utilisé était le flacon de 98 ml de lait fermenté par jour. A partir de mai 2004, on a utilisé 2 capsules par jour (60 milliards de bactéries). La pharmacie de l'hôpital était responsable de la distribution des probiotiques. Pour assurer une adhésion rapide à ce nouveau protocole thérapeutique, une directive permanente a été donnée rendant obligatoire l'utilisation du probiotique dès le début de l'antibiothérapie.

Nous avons comparé les patients de notre étude avec ceux ayant présenté une diarrhée associée à *C. difficile* entre les 1<sup>er</sup> août et 31 janvier précédents. Nous avons utilisé un dossier médical informatisé (Chat Maxx) pour l'analyse des données démographiques, de laboratoire et cliniques. Nous avons calculé l'indice APACHE 2 pour chaque patient au moment de l'admission et pour les 2 groupes. Le laboratoire provincial de Québec a testé les isolats par électrophorèse en gel pulsé pour déterminer s'il s'agissait d'une éclosion d'un nouveau clone. La susceptibilité des souches a été testée pour les médicaments suivants par le «Clinical and Laboratory Standards Institute» : ceftriaxone, ciprofloxacine, clarithromycine, clindamycine, gatifloxacine, lévofloxacine, métronidazole, piperacilline et vancomycine.

Le Rida Screen Elisa (R-Biopharm) test a été utilisé pour la détection des toxines A et B. Les tests ont été pratiqués 5 jours par semaine sur des échantillons de selles sans agent de conservation.

L'adhésion des patients au traitement – sur la préparation au lait fermenté seulement – a été évaluée pendant une période de 3 jours en mars 2004, et les raisons d'un manque d'observation du traitement ont été analysées. Cette évaluation n'a pas été faite pour le traitement par capsules, plus facilement accepté par les patients. La poursuite du traitement après l'hospitalisation n'a pas été vérifiée. Cependant tous les patients ont reçu une prescription de Bio-K + r CL1285 r après l'hospitalisation.

## Résultats

Entre le 1<sup>e</sup> février 2005 et le 31 août 2005, 4968 patients ont reçu le probiotique Bio=K<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>. Les résultats sont récapitulés dans le schéma # 1 et le tableau # 1.

Les scores APACHE 2 étaient semblables dans les deux groupes.

Pendant l'écllosion (août 2003 à janvier 2004), l'incidence moyenne de cas graves était de 5.1 par 1000 patients admis à l'hôpital. Lors de l'étude l'incidence était de 0.3 par 1000 patients, une réduction de 94%. On a également observé une réduction de l'incidence générale de *C. difficile*. L'incidence moyenne pendant l'étude était de 5 cas par 1000 patients admis tandis qu'elle était de 18.4 cas par 1000 patients admis à l'hôpital durant l'écllosion. C'est une réduction de 73%.

Il y avait un taux de rechute de 38,5% pendant l'écllosion comparée à 5% durant l'étude; Une réduction de 39%.

Lors de l'écllosion on a fait l'analyse de 16 isolats de *C. difficile* (18%) par électrophorèse en gel et on en a analysé 9 pour l'étude. A l'exception d'un isolat, ils étaient tous du type Pulsovar A (96%). Les analyses de susceptibilité ont montré que les isolats de Pulsovar A étaient très résistants aux fluoroquinolones, aux céphalosporines et aux macrolides. Par contre la souche était sensible à la clindamycine et à la piperacilline / tazobactam. Elle était également très susceptible à métronidazole et à vancomycine.

L'adhésion des patients a été basée sur 201 observations faites en trois jours. Près d'un quart des patients (23%) ont refusé de prendre le probiotique et 11% n'ont pas pris la dose recommandée. La raison principale citée par ces patients a été le mauvais goût du produit. Ils ont même essayé un produit à saveur fruité. La pharmacie a également eu des problèmes à gérer correctement le produit à base de lait fermenté.

Le manque de réfrigération et le manque d'un service de réutilisation des récipients vides nous a forcés à utiliser les capsules.

Nous n'avons observé aucune infection liée à l'utilisation des probiotiques. Chez les patients prenant le probiotique BioK<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>, les cultures de sang et de pus ont été toutes négatives pour *Lactobacillus acidophilus* ou *Lactobacillus casei*.

## Discussion

Dans une étude faite dans 18 établissements en 1997, l'incidence moyenne des diarrhées associées au *C. difficile* était de 6 par 1000 patients admis à l'hôpital avec une mortalité directe ou indirecte de 1.5 %. Lors de l'écllosion de *C. difficile* à notre établissement, l'incidence était trois fois plus élevée que la moyenne canadienne. Le taux de mortalité était 14 fois plus grand que la moyenne. Une étude faite dans la région de Québec de 1991 à 2003 a montré une augmentation de l'incidence de 4 à 5 fois plus élevées qu'en 1991 et un taux de mortalité 3 fois plus grand<sup>11</sup>.

Les résultats de deux méta-analyses faites dernièrement démontrent l'efficacité des probiotiques dans la prévention des diarrhées causées par des antibiotiques<sup>12, 13</sup>. On croit que le probiotique rétablit la flore gastro-intestinale partiellement détruite par des antibiotiques. Il y a d'autres explications. Certains chercheurs croient que les probiotiques modifient le système immunitaire de façon à détruire l'organisme

envahissant<sup>14</sup>. En fait, *Lactobacillus* augmente le nombre de cellules productrices d'immunoglobulines dans la muqueuse intestinale stimulant la sécrétion locale d'Interféron<sup>15</sup>. En outre une étude randomisée qui a employé Bio-K PLUS dans la prévention primaire des diarrhées due au *C. difficile* a été présentée à l'American College of Gastroenterology<sup>16</sup>. Seulement un patient sur 44 prenant du Bio-K PLUS a contracté de diarrhées dues au *C. difficile*. Dans le groupe de placebo, sept patients sur 45 ont eu de diarrhées dues au *C. difficile* (p=0,058).

Dans notre établissement nous avons rapidement obtenu d'excellents résultats en employant des probiotiques alors qu'une politique d'hygiène seule n'a pas été capable d'empêcher l'éclosion de cette maladie. Il y a 2 raisons importantes qui expliquent les effets limités de ces pratiques d'hygiène mises en application en novembre 2003. D'abord, le nettoyage et l'entretien de l'ancien édifice étaient plus difficiles. Il y avait aussi un nombre limité de toilettes dans l'édifice. De plus, on n'avait pas assez de lits et, en conséquence, plusieurs patients ont été placés dans les corridors d'unités médicales et dans l'unité d'urgence. Deuxièmement, le nombre de patients infectés ou colonisés par la souche *C. difficile* avait excédé de loin la moyenne.

Une meilleure hygiène et un environnement plus propre sont les avantages principaux du nouvel édifice. De plus, 70% des chambres privées sont équipées d'une toilette et les chambres semi-privées sont également équipées d'une toilette. Le nombre maximum de patients par chambre est limité à deux personnes et l'unité d'urgence n'a pas de vestibule. Même lorsqu'on considère les meilleures conditions du nouvel édifice, il faut noter que les cas nosocomiaux de *C. difficile* avait déjà connu une diminution importante lors des deux mois précédant le déménagement. Pendant l'hiver 2004 – 2005 il y a eu une surcharge de 50 patients dans les unités de débordement à cause d'un manque de lits dans les unités régulières. Chaque unité de débordement comprend de 5 à 10 patients regroupés dans une chambre n'ayant qu'une toilette. Les patients étaient trop près l'un l'autre. En moyenne, il y avait moins d'un mètre entre les patients. De plus, on trouvait trop souvent des infirmières inexpérimentées dans les unités de débordement. Malheureusement, il est arrivé beaucoup trop souvent que les patients souffrants de diarrhées ne soient pas mis en quarantaine. Malgré cette promiscuité, il y avait une incidence très limitée de cas de colites dues au *C. difficile*.

On peut comparer ces résultats à une étude récente effectuée du 11 janvier 2004 au 26 juin 2004 dans douze hôpitaux au Québec où l'incidence était de 22.5 par 1000 patients admis à l'hôpital. En outre, 22.8% des patients souffraient de complications<sup>5</sup>. Dans notre établissement, l'incidence n'était de 14.8 par 1000 patients admis et seulement 10% des patients ont souffert de complications. La grande majorité de cas est survenu avant l'introduction du probiotique Bio-K PLUS. On a également observé une diminution de la variation saisonnière de l'incidence de *C. difficile* pendant l'hiver 2004 – 2005. Habituellement, l'incidence de *C. difficile* augmente en hiver en raison de la plus grande utilisation des antibiotiques pour traiter des infections respiratoires. Malgré cette tendance, l'incidence de *C. difficile* est restée très basse et aucun patient n'a souffert de complications.

Même dans le nouvel édifice, nos patients continuent à être infectés par le génotype Pulsovar A de *C. difficile*. Ce génotype a été très répandu dans des éclosions de colites dues au *C. difficile* aux États Unis et au Québec<sup>4, 5</sup>. Les taux de morbidité et de mortalité dus à cette souche ont été très élevés. Cette souche est exceptionnellement résistante aux fluoroquinolones. En dépit de la présence de cette souche particulièrement virulente, on est parvenu à réduire l'incidence et la sévérité de cette maladie. Il est important de souligner que même avec un programme de pharmacovigilance en place depuis 2001 qui surveille quotidiennement l'utilisation de céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération et de quinolones, il est impossible d'éviter complètement d'utiliser ces catégories d'antibiotiques.

Même s'il n'y avait aucune différence de taux d'incidence de co-morbidité entre les deux groupes (les niveaux d'APACHE 2 étaient pratiquement identiques), on ne peut pas expliquer l'énorme différence de taux d'incidence et de complications de diarrhées dues au *C. difficile* entre les deux groupes.

Le groupe de patients souffrant de diarrhées dues au *Clostridium Difficile* avait un taux de rechute de 5% à 35% selon l'étude<sup>17, 18</sup>. Une étude effectuée dernièrement au Québec a montré un taux de rechute

de 47% en 2003 – 2004 comparé à 21% entre 1991 et 2002<sup>19</sup>. On a observé une réduction de 39% dans le taux de rechute (38,5% VS 23,4%) pendant notre étude. D'autres études n'ont pas clairement démontré la capacité des probiotiques de réduire l'incidence de diarrhées dues au *C. difficile*<sup>20, 21, 22</sup>. Pendant notre étude, nous n'avons trouvé aucune infection provoquée par *Lactobacillus acidophilus*, ni par CL1285, ni par *Lactobacillus casei*. D'autres genres d'infections provoquées par ces mêmes bactéries sont très rares. Un groupe de chercheurs en Finlande n'a trouvé aucune augmentation de *Lactobacillus* en dépit d'une plus grande utilisation de probiotiques. Le *Lactobacillus rhamnosus* est la bactérie que l'on trouve le plus souvent. Cette souche n'est pas incluse dans l'étude ou on a utilisé Bio+K<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>. Néanmoins, il est important de maintenir un niveau élevé de vigilance afin de détecter des infections dues au Bio+K<sup>R</sup>CL1285<sup>R</sup>. S'il y a une possibilité d'infection, des isolats devraient être envoyés au laboratoire pour en déterminer la structure moléculaire<sup>25</sup>.

On a trouvé qu'un quart de patients ne supportaient pas bien le produit à base de lait fermenté. Il est bien connu que beaucoup de gens en Amérique du Nord n'aiment ni le goût de yogourt ni celui d'autres produits à base de lait fermenté. En outre, la distribution de capsules se fait plus facilement dans un hôpital et l'adhésion de patients a atteint presque 100%. On a donc décidé d'utiliser des capsules Bio-Kaps<sup>R</sup> jusqu'à la fin de l'étude. Un méta-analyse récent a clairement démontré que ce type de probiotique est aussi efficace que d'autres formes<sup>13</sup>.

Notre étude a cependant ses limites. Par exemple nous n'avons pas utilisé de placebo ce qui rend plus difficile l'évaluation de la pleine efficacité du probiotique Bio-K. Par la suite, nous avons commencé les traitements des patients infectés plus précocement et de façon plus agressive (par exemple en utilisant la vancomycine plus tôt) ce qui peut contribuer à une amélioration plus rapide. Le fait d'avoir déménagé dans un nouvel hôpital a pu aider à mieux contrôler l'épidémie. Cependant, malgré un bon programme de prévention des infections nosocomiales depuis 1998 et un programme de pharmacovigilance depuis 2001, nous n'avons pu prévenir l'éclosion des diarrhées associées à *c.difficile*. Après la sortie du patient de l'hôpital, nous n'avons aucun moyen de contrôler l'observance du traitement par Bio-K+. Compte tenu de toutes ces réserves, la diminution rapide de l'incidence des cas de *c.difficile* et des complications provoquées par la souche très virulente ne peut s'expliquer que par la prévention précoce avec Bio-K.

En conclusion, l'utilisation du probiotique BioK+ est un moyen sûr et efficace de prévenir des diarrhées dues au *C. difficile*. Cependant, une étude multicentrique contrôlée par placebo est nécessaire.

## **Références:**

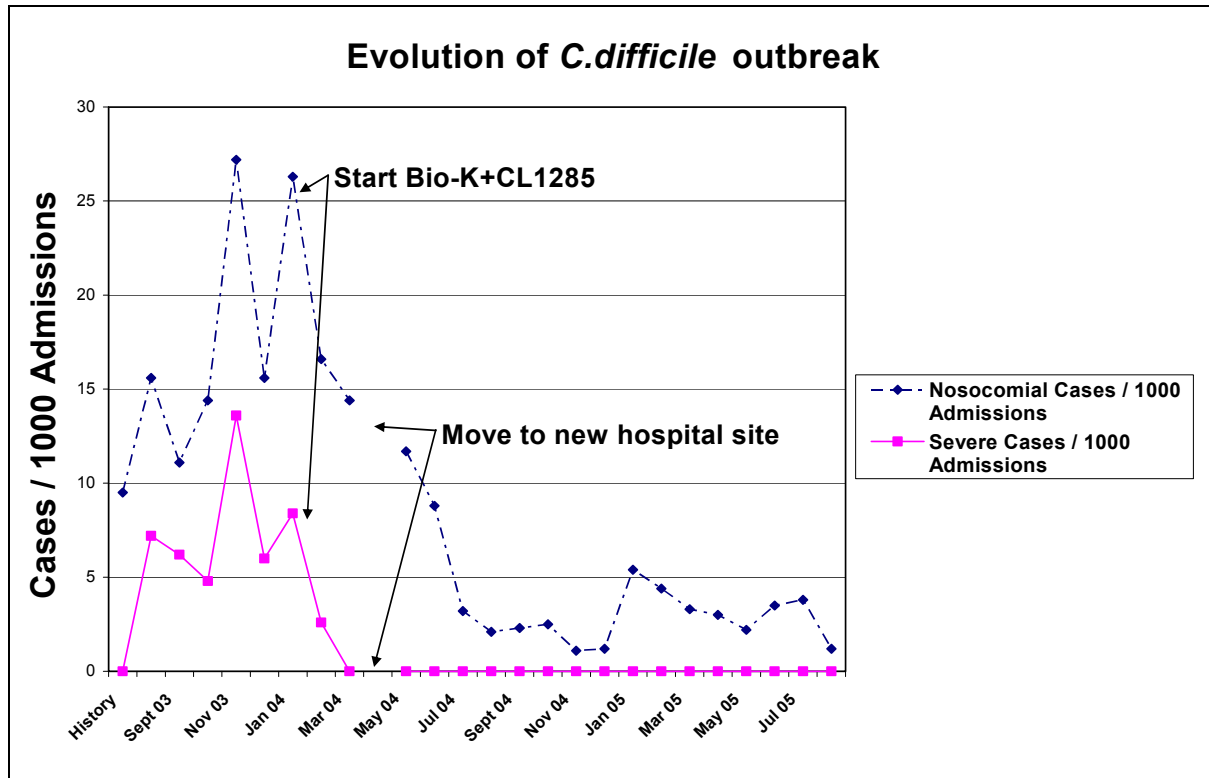
1. Loo VG, Libman MD, Miller MA, et al. *Clostridium difficile* : a formidable foe. CMAJ. 2004; 171 : 47-8.
2. Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: Association with gatofloxacin use. Clin. Infect. Dis 2004; 38: 640-5.
3. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, et al. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Emerg. Infect Dis. 2003; 9: 730-3.
4. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353:2433-41.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-9.
6. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40.
7. Laboratoire de Santé Publique du Québec (LSPQ). Division biologie moléculaire. Sainte-Anne de Bellevue.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Laboratory Standards). Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 6<sup>th</sup> ed. Wayne,

- Pa. : National Committee for Clinical and Laboratory Standards, 2004. Approved standard document M11-A6.
9. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, et al. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:137-40.
  10. Hyland M, Ofner-Agostini M, Miller M, et al. Nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canada: results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP) 1997 N-CDAD Prevalence Surveillance Project. *Can J Infect Dis* 2001;12:81-8.
  11. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171:466-72.
  12. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: Meta-analysis. *BMJ* 2002; 234: 1-6.
  13. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy in probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6 :374-82.
  14. McFarland LV, Elmer GW. Biotherapeutic agents: past, present and future. *Microecol Ther* 1995; 23: 46-73.
  15. Benno Y, He F, Hosada M, et al. Effects of *Lactobacillus* GG yoghurt on human intestinal microecology in Japanese subjects. *Nutr Today* 1996; 31(6 suppl): 9-11S.
  16. Beausoleil M, Fortier N, Guenette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. American College of Gastroenterology 69<sup>th</sup> annual scientific meeting and postgraduate course. November 2004. Orlando, Florida.
  17. Wilcox MH, Spencer RC. *Clostridium difficile* infection responses, relapses and re-infections. *J Hosp Infect* 1992; 22:85-92.
  18. Johnson SJ, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26 :1027-36.
  19. Pépin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40 :1591-7.
  20. Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ, et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;2 Suppl: 430S-436S.
  21. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000;95 1 Suppl: S11-3.
  22. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomised placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
  23. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *CID* 2002; 35: 1155-60
  24. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L.rhamnosus* GG. *CID* 2004; 38: 62-9.
  25. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain Lactobacilli or Bifidobacteria. *CID* 2003; 36: 775-80.

## Légendes

Schéma 1: Evolution de l'écllosion de *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés

## Schéma 1



## Traduction du graphique

Start Bio-K+CL 1285: Début de la distribution de Bio-K+CL 1285

Move to new hospital: Déménagement dans un nouvel édifice

**Tableau 1****Évolution de l'écllosion de *C.difficile* chez les patients hospitalisés**

Mois	Cas nosocomiaux / 1000 Admissions	Cas sévères / 1000 Admissions
Août 03	15,6	6,4
Sept 03	11,1	3,7
Oct 03	14,4	4,4
Nov 03	27,2	7,6
Dé 03	15,6	3,9
Jan 04	26,3	4,8
Fév 04	15,3	2,6
Mars 04	13,2	0
Avr 04	<b>Déménagement dans un nouvel édifice</b>	
Mai 04	10,5	0
Juin 04	8,8	0
Juillet 04	3,2	0
Août 04	2,1	0
Sept 04	2,3	0
Oct 04	2,5	0
Nov 04	1,1	0
Déc 04	2,4	0
Jan 05	5,4	0
Fév 05	4,4	0
Mar 05	4,5	2,3
Avr 05	3	0
Mai 05	2,2	0
Juin 05	3,5	1,2
Juillet 05	3,8	0
Août 05	1,2	0

**Table 2****Characteristics of two Groups of Inpatients with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea.**

Description	Outbreak period	Study period	P value
Cases number	91	77	
Length of period (months)	6	18	
Mean total incidence (/1000 admissions)	18.4	5.0	
Mean severe cases incidence (/1000 admissions)	5.1	0.3	
Recurrent cases (%)	35 (38.5)	18 (23.4)	
Attributable death (%)	10 (11.0)	1 (1.3)	
Contributing death (%)	10 (11.0)	2 (2.6)	
Severe cases excluding death (%)	6 (6.6)	2 (2.6)	
APACHE 2 score (écart type)	11.1 (5.6)	11.1 (5.0)	
Pulsovar A (%)	16/16 (100)	8/9 (89)	