

Université de Montréal

**Les inhibiteurs de pompes à protons  
comme facteur de risque  
pour les diarrhées à *Clostridium difficile*  
chez des patients de soins intensifs**

par

Mathieu Beaulieu

Sciences Pharmaceutiques, Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en sciences pharmaceutiques  
option médicament et santé des population

Août 2005

© Mathieu Beaulieu, 2005



QV

705

U58

2006

V.004

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Les inhibiteurs de pompes à protons comme facteur de risque  
pour les diarrhées à *Clostridium difficile* chez des patients de soins intensifs

présenté par :  
Mathieu Beaulieu

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Daniel J.G.Thirion, président-rapporteur  
Jean Lachaine, directeur de recherche  
David Williamson, co-directeur  
Pierre-Jean Laflamme, membre du jury

## Résumé

**Introduction :** L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) pourrait induire une surcroissance bactérienne au niveau du tractus gastro-intestinal. L'usage grandissant des IPP pourrait contribuer à l'augmentation des épidémies à *Clostridium difficile* en favorisant l'acquisition et le développement de la bactérie.

**Objectifs :** Estimer l'impact des traitements avec un IPP dans la survenue de diarrhées nosocomiales à *C.difficile* (DNCD) dans une unité de soins intensifs médicaux.

**Méthode :** Une cohorte de patients de soins intensifs médicaux a été suivie sur une période de 27 mois. Les renseignements extraits des dossiers patients de la cohorte ont permis d'identifier les facteurs de risques liés au développement des cas incidents de DNCD.

**Résultats :** Dans la cohorte de 832 patients, 118 (14,2%) ont développé une DNCD. Le rapport de cotes pour les IPP et les antagonistes H<sub>2</sub> ne fut pas significatif. Les principaux facteurs de risque de DNCD sont la présence de tubes entériques (RC, 3,21; IC 95%, 1,85-5,58), la prise d'antibiotique à haut risque (RC, 2,02; IC 95%, 1,09-3,74) et un âge ≥ 65 ans (RC, 1,56; IC 95%, 1,01-2,41). La durée moyenne de traitement antibiotique fut plus longue pour les cas de DNCD qui ont reçu un antibiotique à haut risque plutôt qu'à bas risque (6,70 vs. 4,61 jours, p=0,01).

**Conclusion :** Les IPP et les antagonistes H<sub>2</sub> n'ont pas démontré d'élévation significative du rapport des cotes de DNCD. D'autres facteurs de risque comme les tubes entériques, les antibiotiques à haut risque et un âge ≥ 65 ans ont été associés au développement de la maladie.

**Mots-clés :** Inhibiteur de la pompe à proton, *Clostridium difficile*, diarrhée, facteurs de risques.

## Abstract

**Background:** Proton pump inhibitors (PPI) could cause bacterial overgrowth in the gastrointestinal tract. Increased PPI use has raised concerns that it could contribute to the increasing *Clostridium difficile* epidemics by favouring its acquisition and development.

**Objective:** Evaluate PPI usage as a risk factor in the development of *C. difficile* associated diseases (CDAD) in a medical intensive care unit.

**Methods:** A 27-month cohort study was conducted on all patients admitted to the medical intensive care unit. Risk factors associated with incident CDAD cases were identified from patient's medical records.

**Results:** Out of the 832 patients cohort, 118 (14.2%) developed *C.difficile* diarrhea. Prior use of a PPI or H<sub>2</sub> blocker did not correlate with a significant increase in the risk of developing of CDAD. Major risk factors were the presence of an enteric tube (OR, 3.21; 95% CI, 1.85-5.68), high risk antibiotic use (OR, 2.02; 95% CI, 1.09-3.74), and age  $\geq$  65 years (OR, 1.56; 95% CI, 1.01-2.41). Mean duration of high-risk antibiotic treatment for CDAD patients was longer (6.70 vs. 4.61 days, p=0.01) than the control group.

**Conclusion:** Prior use of a PPI or H<sub>2</sub> blocker did not correlate with a significant increase in the risk of developing CDAD. Tube feeding, high risk antibiotic use and older age are associated as risk factors.

**Keywords :** Proton-pump inhibitors, *Clostridium difficile*, diarrhea, risk factors.

## Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre 1: Introduction.....	1
1.1 Définition du problème de recherche.....	2
1.2 Les diarrhées nosocomiales à la bactérie Clostridium difficile.....	3
1.2.1 Épidémiologie et impact économique.....	3
1.2.2 Pathophysiologie des DNCD.....	5
1.2.3 Facteurs de risque de développement.....	5
1.2.3.1 Facteurs environnementaux et comorbidités.....	6
1.2.3.2 Agents qui modifient l'équilibre de la flore intestinale.....	6
1.2.3.3 Procédures invasives.....	7
1.2.3.4 Immunodéficiência et immunosenescence.....	7
1.2.3.5 Virulence de la souche.....	8
1.3 Les inhibiteurs de la pompe à proton.....	9
1.3.1 Mécanisme d'action et indications.....	9
1.3.2 Risques associés à l'élévation prolongée du pH gastrique.....	9
1.3.2.1 Pouvoir cancérigène.....	9
1.3.2.2 Déficience en vitamine B <sub>12</sub> .....	10
1.3.2.3 Hypergastrinémie associée.....	11
1.3.2.4 Surcroissance bactérienne.....	11
1.3.3 Pharmacoépidémiologie.....	11
1.4 Les IPP comme facteur de risque de DNCD.....	12

Chapitre 2: Méthodologie.....	15
2.1 Source de données.....	16
2.2 Définition de la cohorte.....	16
2.2.1 Population source et à l'étude .....	16
2.2.2 Critères d'inclusion.....	16
2.2.3 Critères d'exclusion .....	17
2.2.4 Période d'exposition .....	17
2.3 Définition des variables à l'étude.....	18
2.3.1 Variables indépendantes .....	18
2.3.1.1 Prise d'un IPP ou d'un antagoniste H <sub>2</sub> .....	18
2.3.1.2 Insuffisance rénale chronique ou maladie vasculaire .....	18
2.3.1.3 Hémorragie digestive .....	19
2.3.1.4 Présence d'autres co-morbidités .....	19
2.3.1.5 Prise d'un antibiotique et durée de traitement .....	19
2.3.1.6 Traitement cytotoxique ou immunosuppresseur actif.....	20
2.3.1.7 Interventions invasives.....	20
2.3.1.8 Présence d'un tube entérique ou trachéal.....	21
2.3.1.9 Âge du patient .....	21
2.3.1.10 Sexe.....	21
2.3.1.11 Origine du patient.....	21
2.3.1.12 Durée du séjour à l'hôpital.....	22
2.3.1.13 Durée du séjour au CISM.....	22
2.3.2 Variable dépendante.....	22
2.4 Analyse statistique .....	24
2.5 Considérations éthiques .....	24
 Chapitre 3: Manuscrit.....	 25
Abstract .....	27
Introduction.....	28



	vii
Methodology .....	30
Results .....	33
Discussion .....	35
Conclusion .....	40
Acknowledgements .....	42
Bibliography.....	47
Chapitre 4: Bibliographie .....	52
Chapitre 5: Annexes .....	xiii

## Liste des tableaux

<b>Table 1.</b>	Univariate analysis of characteristics of a cohort of 1187 MICU patients regarding the development of CDAD .....	43
<b>Table 2.</b>	Mean duration of antibiotic treatment (in days) of patients who received high and low-risk antibiotic.....	44
<b>Table 3.</b>	Adjusted odds ratio for development of CDAD resulting from logistic regression analysis for a cohort study of <i>C.difficile</i> associated disease .....	45
<b>Tableau 4.</b>	Fréquence d'association et indice de risque ajusté au développement de DNCD selon le type d'antibiotique .....	xvi
<b>Tableau 5.</b>	Études sur la relation entre l'utilisation des IPP et la survenue de DNCD en milieu hospitalier .....	xvii
<b>Tableau 6.</b>	Antibiotiques à risque élevé.....	xix
<b>Tableau 7.</b>	Antibiotiques à faible risque.....	xxi
<b>Tableau 8.</b>	Antinéoplasiques et immunosuppresseurs .....	xxxii

## Liste des figures

- Figure 1.** Number of CDAD cases following ICU admission.....46
- Figure 2.** Nombre de cas de DNCD au Québec du 22 août 2004 au 31 mars 2005 .....xiv
- Figure 3.** Survie de *C.difficile* en fonction du pH dans le jus gastrique.....xv

## Liste des sigles et abréviations

AHR :	Adjusted hazard ratio
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMMIQ :	Association des Médecins Microbiologistes-Infectiologues du Québec
CDAD:	<i>Clostridium difficile</i> associated disease
CHUS :	Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
CSIM :	Centre de soins intensifs médicaux
DNCD :	Diarrhée nosocomiale à <i>Clostridium difficile</i>
ECL :	Enterochromaffin-like
HSCM :	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
ICD-9 :	International Classification of Diseases, 9th Revision
ICU:	Intensive care unit
INSPQ :	Institut National de Santé Publique du Québec
IPP:	Inhibiteur de la pompe à protons
MICU:	Medical intensive care unit
MSSSQ:	Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec
PPI:	Proton pump inhibitor
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
SPIN:	Surveillance Provinciale des Infections Nosocomiales

*-...il faut me donner du temps...*

*Et durant quelques minutes, nous  
demeurâmes assis en silence, cependant que  
son regard fatidique continuait à s'efforcer  
de percer le voile de l'avenir.*

Conan Doyle

## Remerciements

La réalisation et l'écriture de ce mémoire furent pour moi une expérience très enrichissante. Le résultat obtenu et les connaissances acquises méritent cependant le temps et l'énergie investis. Je tiens d'abord à remercier mes directeurs, Dr. Jean Lachaine et M. David Williamson, qui m'ont guidé dans les différentes étapes du projet de recherche. De plus je ne pourrais oublier Mme Carole Sirois pour la collecte des données à l'Hôpital Sacré-Cœur. Je remercie également mon frère Dr Yanick Beaulieu, qui m'a proposé le sujet.

Mes amis et collègues de travail à l'université, David Pilette, Jean-Michel Boileau, Julie Blouin, Marie-Pascale Guay, Marie-Hélène Bouchard et Dorothée Le Garrec, ont été essentiels au maintien de mon moral tout au long de ces 2 années. Je remercie également Yan Ladouceur, pour les précieux conseils en analyse statistique, ainsi que Jonathan Laporte, pour son aide sur les bases de données. Merci également à John Andrachuck pour la revision anglaise de l'article.

Finalement je remercie Luc Beaudoin et François Blouin, de la ligue du VP, pour les précieux conseils, l'aide technique ainsi que les conversations fructueuses lors des moments décisifs. Merci!

**Chapitre 1**  
**Introduction**

## 1.1 Définition du problème de recherche

Dans le système de santé actuel les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) prennent une place importante dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire[7]. Depuis le lancement de l'oméprazole en 1988, les IPP n'ont cessé de se retrouver parmi les médicaments les plus vendus au monde[8].

Relativement peu d'études se sont penché sur l'innocuité à long terme des IPP, mais dès leur lancement plusieurs questions ont été soulevées quand à la possibilité de surcroissance bactérienne due à une inhibition prolongée de l'acidité gastrique[9, 10]. Une des conséquences possible de cette inhibition prolongée peut être l'élévation du facteur de risque de survenue de diarrhée nosocomiale à la bactérie *Clostridium difficile* (DNCD)[3, 4, 6, 11].

La bactérie *C. difficile* est la cause la plus commune de diarrhée nosocomiale dans les pays industrialisés[12]. En plus d'avoir un effet substantiel sur la mortalité et la morbidité, ce problème entraîne des admissions prolongées à l'hôpital et des coûts subséquents[13, 14].

Cette étude pharmacoépidémiologique rétrospective a pour but de vérifier le rôle des IPP et des antagonistes H<sub>2</sub> dans l'élévation du risque de DNCD dans un service de soins intensifs. Des recommandations claires s'appuyant sur les facteurs de risque d'infection permettraient de diminuer la morbidité et la mortalité associées aux épisodes de DNCD.



## 1.2 Les diarrhées nosocomiales à la bactérie *Clostridium difficile*

### 1.2.1 Épidémiologie et impact économique

C'est au cours années 70 que le lien entre l'utilisation des antibiotiques et la survenue de colites pseudo-membraneuses à *C. difficile*, une bactérie Gram-positif anaérobe stricte, fut confirmé[15]. Depuis ce temps, les cas de DNCD ont monté en flèche, particulièrement depuis le début des années 90[12].

Plusieurs études démontrent une augmentation des diarrhées nosocomiales dans les pays industrialisés depuis les 10 dernières années[12, 16]. Au Canada en 1995, l'incidence moyenne de DNCD était de 3,06/1000 admissions dans les hôpitaux de plus de 200 lits (au Québec : 3,5/1000)[17]. Cette incidence n'a pas augmenté jusqu'en 2002 : cette même année le Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) a affiché un taux de 2,1 cas/1000 admissions[18].

Par contre, le nombre de cas ainsi que la mortalité ont grandement augmenté depuis ce temps. Entre avril 2001 et mars 2002, 3675 cas de DNCD ont été recensés au Québec, avec une mortalité de 15% (562 décès). Entre avril 2003 et mars 2004, 7004 cas de DNCD ont été recensés, avec une mortalité de 18% (1270 décès)[19]. Cette augmentation a aussi été remarquée au CHUS, où le taux de DNCD de 2004 fut de 18 cas/1000 admissions[18]. Le nombre de cas pour l'année 2004-2005, affiché à la figure 2, est un peu moindre que la période précédente, malgré un pic du nombre de cas en octobre 2004 et février 2005[20].

En août 2003, le centre de soins intensifs de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a dû fermer complètement pour un jour et partiellement pour trois semaines à cause de l'épidémie. Durant cette année, 79 patients sont morts des suites de DNCD dans la région de Montréal [21].

Suite à ces chiffres alarmants, une surveillance provinciale des DNCD a été mise en place en août 2004 par l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) et le groupe de travail de la Surveillance Provinciale des Infections Nosocomiales (SPIN), en collaboration avec l'Association des Médecins Microbiologistes-Infectiologues du Québec

(AMMIQ), à la demande du Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec (MSSSQ)[20].

Plusieurs facteurs semblent influencer les chances d'acquérir une DNCD, et l'identification de ces derniers pourrait mener à l'adoption de mesures permettant de réduire l'incidence de telles diarrhées et de surveiller de plus près les sujets à risque.

Le nombre de porteurs asymptomatiques de la bactérie en milieu communautaire est connu pour être de 3 à 17 % chez les adultes, et une étude récente rapporte même ce taux à au moins 50%[22-24]. Mais les diarrhées associées à *Clostridium difficile* surviennent surtout en milieu hospitalier et à une fréquence moindre en milieu communautaire, même si ces deux milieux ont vu une augmentation des cas depuis les 10 dernières années[11, 18].

Les cas de DNCD augmentent sans cesse dans les unités médicales et de soins intensifs partout en Amérique du Nord et ceci malgré des tentatives de restrictions d'antibiotiques[16]. Une étude canadienne récente[14] démontre qu'un hôpital moyen doit s'attendre à réadmettre au moins 10 patients par année à cause d'une DNCD contractée lors de leur premier séjour (7% des cas totaux de DNCD), et que le coût annuel moyen de ces réadmissions est de 128200\$ par hôpital. Ce montant appréciable inclus un séjour supplémentaire moyen de 13,6 jours, un coût moyen de 900\$/patient-jour et un coût annuel de traitement antibiotique (assumant que 80% des patients ont reçu du métronidazole oral et 20% de la vancomycine orale) de 5800\$.

Une étude américaine menée dans deux unités de soins médicaux généraux en 1998[13] a évalué des coûts additionnels moyens par épisode de DNCD de 3660 US\$ (4300\$) et une prolongation du séjour hospitalier de 3,6 jours. De plus, une étude anglaise[25] a évalué les mêmes paramètres pour 50 patients consécutifs ayant développé une DNCD suite à leur admission dans une unité de gériatrie. Les analyses ont démontré que les coûts additionnels moyens par patients étaient de 3850£ (8050\$), et que le séjour hospitalier était prolongé en moyenne de 21 jours.

En 2004, le CHUS a estimé qu'il en coûte de 10000 à 12000\$ par patient pour traiter une DNCD. Cette estimation a permis de constater que le traitement des 715 patients atteints de DNCD ont entraîné des coûts de 7 millions de dollars sur une période de 18 mois[26].

### 1.2.2 Pathophysiologie des DNCD

Quelques souches de *C. difficile* sont non toxiques : ces souches ne causent pas de maladie[27]. Les souches toxiques se distinguent par leur habileté à produire principalement deux exotoxines protéiques (toxine A et B) ainsi que des facteurs de colonisation[28]. Une étude française a démontré qu'approximativement 51 à 72% des souches de *C.difficile* sont considérées comme toxiques[29].

Une fois à l'intérieur du colon, la forme végétative de la bactérie relâche ses cytotoxines, qui causent à leur tour une inflammation de la muqueuse colonique et les conséquences qui s'en suivent[30]. Des diarrhée, des maux de ventre et de la fièvre sont presque toujours présents chez les cas symptomatiques. Jusqu'à 25% des cas peuvent démontrer des colites transitoires ou pseudo-membraneuses. De plus, des mégacôlons toxiques et des colites fulminantes sont diagnostiqués chez environ 1 à 3% des cas. Enfin, une récurrence de DNCD peut survenir chez 20 à 25% des personnes précédemment atteintes[31, 32]. Les symptômes apparaissent habituellement entre 5 à 10 jours après l'exposition aux facteurs de risque, mais peuvent également apparaître à partir du premier jour d'exposition, et jusqu'à 10 semaines après[33, 34].

### 1.2.3 Facteurs de risque de développement

Plusieurs facteurs de risque sont maintenant clairement identifiés dans la pathogenèse de DNCD. Parmi les plus importants se retrouvent l'utilisation d'antibiotiques

à large spectre et d'agents cytotoxiques, les procédures invasives au tractus gastro-intestinal (GI), l'hygiène environnemental, la présence de certaines comorbidités ainsi que la durée de séjour à l'hôpital[29, 35-39].

#### *1.2.3.1 Facteurs environnementaux et comorbidités*

Les formes végétatives de *C. difficile* ne survivent que peu de temps à l'air libre, mais les spores demeurent viables pendant plusieurs mois sur les surfaces, augmentant du même temps leur nombre. On a ainsi rapporté leur présence sur le matériel hospitalier ainsi que sur les vêtements et les mains du personnel soignant[40-44].

Un autre facteur de risque d'importance se situe au niveau de la présence et de la sévérité de comorbidités tel que les maladies vasculaires, l'insuffisance rénale et l'immunosuppression[12, 29, 36, 39]. De plus, les épisodes de DNCD sont susceptibles de survenir plus souvent dans un environnement de soins intensifs et/ou de réhabilitation car les patients de soins intensifs sont davantage confinés au lit, avec un degré de dépendance aux soins infirmiers élevé[40, 45, 46]. Cette promiscuité élevée entraîne une hausse de la contamination inter-patients, et la dépendance au soins augmente également cette contamination, mais cette fois-ci par le personnel soignant et les instruments.

#### *1.2.3.2 Agents qui modifient l'équilibre de la flore intestinale*

Le risque le plus important se situe au niveau des agents qui modifient l'équilibre de la flore intestinale, comprenant certaines classes d'antibiotiques à large spectre et les agents cytotoxiques [35, 47-49]. Le déséquilibre ainsi causé semble favoriser la croissance de bactéries opportunistes, plus particulièrement les anaérobies (dont *C. difficile*)[50].

Les pénicillines à spectre moyen et large, les céphalosporines, les macrolides, la clindamycine et les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus fréquemment associés au développement de DNCD. Kelly *et al*[1] ont regroupé les antibiotiques causant une DNCD selon leur fréquence d'association: élevée, peu élevée ou très rare. De même, Pépin *et al*[2] ont détaillé les indices de risque (*adjusted hazard ratios*) des antibiotiques pour le développement de la maladie. Le tableau 4 regroupe les antibiotiques à fréquence d'association fréquente ou peu fréquente, ainsi que les indices de risque significatifs tirés de ces 2 articles. De plus, une autre étude de Pépin *et al*[51] démontre que le métronidazole, qui est l'antibiotique de première ligne dans le traitement de DNCD, pourrait constituer lui-même un facteur de risque, car la souche hypervirulente qui affecte les hôpitaux québécois pourrait avoir entraîné des échecs thérapeutiques à cet antibiotique.

Il ne faut également pas négliger la durée du traitement antibiotique, le nombre d'antibiotiques et la durée du séjour hospitalier, ces trois facteurs augmentant grandement le risque de contamination[29, 35-39]

#### *1.2.3.3 Procédures invasives*

Les procédures et instruments donnant accès au tube GI haussent également le niveau de risque de contamination à *C. difficile*. La présence de tubes entériques est aussi un risque reconnu[5, 36, 52]. De même toute intervention au tractus GI constitue une porte d'entrée à la bactérie[38].

#### *1.2.3.4 Immunodéficience et immunosenescence*

L'âge avancé pourrait constituer un facteur de risque, étant lié à une sécrétion moindre d'acide gastrique et à un système immunitaire moins compétent[34, 53, 54].

Des études cliniques suggèrent que la capacité d'organiser une réponse immune primaire envers de nouveaux antigènes décline significativement avec l'âge. Cette capacité moindre à répondre aux nouveaux antigènes peut entraîner une plus grande susceptibilité aux infections et diminuer l'efficacité de la vaccination[55, 56]. Cette détérioration du système immunitaire (immunosenescence) pourrait donc constituer un facteur de risque majeur pour le développement de DNCD, les personnes âgées pouvant développer une réponse immunitaire moindre aux toxines de *C.difficile*[2]. De plus, l'âge peut entraîner une diminution de la sécrétion d'acide gastrique[57-59]. L'élévation du pH gastrique pourrait ainsi mimer et/ou accentuer la prise d'un IPP.

#### *1.2.3.5 Virulence de la souche*

Un autre facteur important concerne la virulence de la souche de *C. difficile* impliquée. La virulence de la souche peut ainsi mener à une production de 16 à 23 fois plus élevée de toxines A et B[60, 61]. Une souche potentiellement plus virulente causera beaucoup plus de dommage à l'intérieur du même hôpital[62, 63]. C'est une des explications plausibles pour la montée en flèche des cas de DNCD au Québec depuis les dernières années, où la souche prédominante de *C.difficile* a démontré une virulence 20 fois supérieure à la moyenne [64]. Au CHUS, cette souche hypervirulente a affiché un taux de mortalité attribuable et cumulatif de 16,7% (8,6-25,2%) pendant la période 2003-2004[65].

## 1.3 Les inhibiteurs de la pompe à proton

### 1.3.1 Mécanisme d'action et indications

Après leur absorption, les IPP s'accumulent dans le milieu acide des cellules pariétales de l'estomac où ils sont transformés en leur forme active. Contrairement aux antagonistes des récepteurs  $H_2$  de l'histamine (qui se lient de façon sélective aux récepteurs  $H_2$ ), la forme active (sulfénamide) des IPP se lie de façon irréversible à l'enzyme  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique. Les IPP inhibent efficacement à la fois la sécrétion d'acide basale et la sécrétion d'acide stimulée. Cette longue inhibition permet une inhibition plus puissante et une durée d'action soutenue dans la plupart des cas (maintient du pH intragastrique  $>4$  pendant 8 à 14 heures)[66]. De plus, les IPP ont peu d'effets secondaires reconnus, affichent peu d'interactions médicamenteuses significatives et possèdent plusieurs voies d'administration possibles, soit par voie orale, nasogastrique ou intraveineuse[67].

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont indiqués dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire : œsophagite par reflux, reflux gastro-œsophagien symptomatique (c.-à-d. brûlures d'estomac et régurgitations), ulcères gastriques et duodénaux, prévention des ulcères associées à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), syndrome de Zollinger-Ellison, et traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*. Il a également été démontré que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodécal[68].

### 1.3.2 Risques associés à l'élévation prolongée du pH gastrique

#### 1.3.2.1 Pouvoir cancérogène

Des études sur la toxicité des IPP à long terme ont révélé que leur organe cible était la muqueuse gastrique. Une étude de 24 mois sur le pouvoir cancérogène de l'oméprazole chez le rat a mis en évidence des carcinoïdes aux dépens des cellules enterochromaffin-like

(ECL) chez certains animaux qui avaient reçu de 40 à 400  $\mu\text{mol/kg/jour}$  pendant 2 ans[69]. Ces carcinoïdes s'accompagnaient d'une hyperplasie des cellules ECL. Aucun carcinoïde de ce genre n'a été observé durant l'étude sur le pouvoir cancérogène chez la souris ni durant les études de toxicité générale à long terme (jusqu'à 7 ans) chez le chien[70].

Un grand nombre d'études ont révélé qu'une hypergastrinémie prononcée et persistante était la cause de l'apparition des carcinoïdes au niveau des cellules ECL gastriques chez le rat. De tels carcinoïdes ont été constatés après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion acide, comme des antagonistes des récepteurs  $\text{H}_2$  et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, à des rats pendant toute leur vie. Une fundusectomie partielle a donné lieu à une hypergastrinémie et à des carcinoïdes formés aux dépens des cellules ECL dans le reste de la muqueuse du fundus, vers la fin de la vie des rats.

Le traitement de plus de 800 patients avec l'esoméprazole pendant une période maximale de 1 an n'a pas entraîné de modifications pathologiques notables des cellules endocrines pariétales de l'estomac[71]. Le traitement de courte ou de longue durée (jusqu'à 11 ans) d'un nombre limité de patients avec l'oméprazole n'a pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac[72].

#### *1.3.2.2 Déficience en vitamine B<sub>12</sub>*

L'inhibition de l'acidité gastrique par un IPP peut théoriquement diminuer l'absorption de la cobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) par plusieurs mécanismes : diminution de l'extraction de la cobalamine des protéines alimentaires, surcroissance bactérienne au niveau du petit intestin pouvant entraîner une hausse de la consommation de cobalamine par ces bactéries, et enfin inhibition des cellules pariétales pouvant diminuer la sécrétion du facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la cobalamine[73].

Par contre, l'usage à long terme des IPP a démontré qu'une diminution mineure des taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> survient dans de rares cas, et que ces cas ne mènent pas



nécessairement au développement d'anémies pernicieuses (dues à une carence en vitamine B<sub>12</sub>)[73].

#### *1.3.2.3 Hypergastrinémie associée*

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, il y a augmentation des taux de gastrine sérique en réponse à la diminution de la sécrétion acide. L'effet de l'esoméprazole sur la gastrinémie a été évalué chez quelque 2700 patients au cours d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1300 patients au cours d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/mL) après 2 à 3 mois de traitement et la gastrinémie est revenue aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/mL) dans les 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement[74].

#### *1.3.2.4 Surcroissance bactérienne*

La colonisation bactérienne est reliée au pH intragastrique : une élévation du pH intragastrique au dessus de 4 va permettre une surcroissance bactérienne, comme indiqué par la courbe de survie de *C. difficile* en fonction du pH de la figure 3[9, 75-77]. De plus, d'autres mécanismes impliquant les pompes à protons sont possiblement impliqués au niveau de la muqueuse colonique [78].

#### *1.3.3 Pharmacoépidémiologie*

En 2004, les cinq IPP disponibles au Canada (oméprazole, pantoprazole, esoméprazole, rabéprazole et lansoprazole) se sont classés respectivement au rang des 8<sup>e</sup>,

12<sup>e</sup>, 38<sup>e</sup>, 39<sup>e</sup> et 40<sup>e</sup> rang des 50 principaux médicaments prescrits au Canada[79]. De plus, la classe des médicaments antispasmodiques et antisécrétoires se classe au 5<sup>e</sup> rang des principales catégories thérapeutiques de médicaments prescrits au Canada en 2004[80].

Par contre, jusqu'à 65% des patients hospitalisés sous thérapie antisécrétoire peuvent recevoir ce traitement sans indication valable, et ce mauvais usage est davantage susceptible de survenir lorsque le traitement est débuté en milieu communautaire, avant l'admission à l'hôpital[7].

Une étude rapporte que les médicaments contre l'hyperacidité sont sur-utilisés chez les patients hospitalisés et a démontré que 46% des patients chez qui le besoin d'une telle thérapie a été jugé non nécessaire continuaient à prendre le médicament trois mois après la sortie de l'hôpital. Malgré les inquiétudes grandissantes concernant la surutilisation des IPP, le volume de prescriptions de cette classe de médicament continue d'augmenter[81]. Des directives claires d'utilisation des IPP devraient être développées tout comme celles concernant l'usage d'antibiotiques[82, 83]. Une étude effectuée en Angleterre et au Pays de Galles évalue que l'implantation de restrictions claires dans l'usage des IPP mènerait à une réduction de 15% de leur utilisation de même qu'une économie de £50 millions (105 millions \$) par année.

#### **1.4 Les IPP comme facteur de risque de DNCD**

L'utilisation des IPP comme facteur de risque pour les DNCD a attiré depuis peu l'attention des chercheurs. Bien que controversé, l'utilisation chronique des IPP semble induire une surcroissance bactérienne au niveau du tractus GI car l'acide gastrique constitue une barrière naturelle contre les bactéries et autres pathogènes[67, 84-86]. Toutefois, cette augmentation de la charge bactérienne n'a pas pour l'instant de signification clinique[87]. L'hypothèse de départ suppose que les IPP augmentent la charge colonique de *C.difficile* de

par leur modification à la hausse du pH. Cette surcharge bactérienne pourrait donc constituer un facteur de risque de DNCD.

Seulement quatre études se sont penchées sur la relation entre l'utilisation des IPP et la survenue de DNCD en milieu hospitalier, mais ces études possèdent toutes des lacunes importantes. Le tableau 5 résume les points importants de ces études.

L'étude rétrospective de Shah *et al*[5] (126 cas et témoins) n'a pas démontré de lien significatif entre les IPP et le développement de DNCD. De plus l'usage des IPP était trop vaguement défini (usage dans les 16 semaines précédentes), la durée de séjour hospitalier n'était pas considérée et l'étude n'incluait que des sujets âgés.

Hildebrand *et al*[6] ont effectué une étude avec 83 cas et témoins dans des départements hospitaliers différents et n'ont pas tenu compte de l'usage de tube entérique. Les résultats furent également non significatifs. L'étude de Cunningham *et al*[4], incluant 160 cas et témoins, a démontré un ratio des cotes positif de 2,5 (1,5-4,2). Par contre l'étude comporte les mêmes faiblesses que Hildebrand *et al*, car la définition de la prise d'un IPP (prise d'au moins une dose d'un IPP depuis les 8 dernières semaines) est en désaccord avec les mécanismes physiopathologiques des DNCD. En effet, les IPP ne démontrent pas d'effet résiduel ou à long terme quant à l'inhibition de l'acidité gastrique. Le pH gastrique revient à la normale environ 20 à 24 heures suivant la prise unique d'un IPP[66, 88]. Une définition de l'usage d'un IPP incluant un temps plus long que 24 heures précédant l'exposition à *C.difficile* constituerait donc un biais d'information.

Enfin l'étude de Dial *et al*[3] (cohorte de 1187 patients et étude de 94 cas et témoins) démontre un risque relatif de 2,1 (1,4-3,4) pour l'étude de cas-témoins et un ratio des cotes de 3,1 (1,7-5,6) pour l'étude de cohorte. Mais l'usage des IPP était mesuré dans les mois précédents le développement de DNCD. De surcroît les IPP étudiés dans les deux hôpitaux de l'étude n'étaient pas les mêmes, et les tubes de entérique étaient à nouveau absents de l'analyse.

Ces résultats d'études contradictoires, couplés à des collectes et des analyses de données différentes identifient un rôle potentiel des IPP dans le développement de DNCD. Bien que certains facteurs de risque de DNCD soient clairement identifiés, nous croyons que le rôle des IPP est encore sous estimé. Nous proposons donc de vérifier l'impact des traitements avec un IPP dans la survenue de DNCD dans une cohorte de patients de soins intensifs médicaux à l'aide de la base de données IMPACT.

Nous pensons que cette augmentation de l'utilisation pourrait expliquer en partie l'augmentation parallèle de DNCD depuis 15 ans. Même une association modeste entre l'utilisation des IPP et l'acquisition de *C. difficile* pourrait avoir un impact significatif sur le nombre de cas, étant donné l'étendue et l'augmentation de l'usage de ces médicaments[4].

Nous espérons donc que cette analyse, réalisée à l'aide des données IMPACT recueillies localement, pourra éventuellement mener à des mesures qui diminueront la morbidité, la mortalité et les coûts associés aux DNCD et reliés à l'usage non approprié des IPP aux soins intensifs.

De plus, l'usage grandissant des IPP pourrait influencer le développement de d'autres maladies, comme le développement de pneumonies nosocomiales ou communautaires et de ses complications[89-91]. La réflexion apportée par cette étude pourrait s'appliquer ainsi à d'autres situations problématiques rencontrées présentement en milieu hospitalier.

**Chapitre 2**  
**Méthodologie**

## 2.1 Source de données

Ce projet de recherche consiste en une étude observationnelle épidémiologique. La collecte des renseignements est effectuée à partir de la base de données locale du projet IMPACT, qui contient des informations extraites des dossiers médicaux des patients. La base de données IMPACT a été mise sur pied en 1996 par la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) afin de colliger des renseignements exhaustifs sur le séjour des patients de soins intensifs[92]. À ce jour, 168 000 patients de 94 hôpitaux nord-américains se retrouvent dans la base de données. L'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal participe à ce projet depuis avril 2001 et en date du mois de mai 2004 la base de données locale contenait 1422 dossiers de patients.

De plus, les renseignements concernant les résultats de tests de selles pour détecter la présence de *Clostridium difficile* ont été fournis par le département de microbiologie de l'HSCM. Enfin la base de données de la pharmacie de l'hôpital a été consultée afin de compléter le dossier pharmacologique des patients et valider les données provenant d'IMPACT.

## 2.2 Définition de la cohorte

### 2.2.1 Population source et à l'étude

Une cohorte rétrospective a été choisie comme devis de recherche. La population source est celle de la région desservie par l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (grande région de Montréal et sud du Québec). La population à l'étude est composée de tous les patients admis au centre de soins intensifs médicaux (CSIM) du l'Hôpital de Sacré-Cœur de Montréal qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion.

### 2.2.2 Critères d'inclusion

Les patients admis à l'unité de soins intensifs médicaux de l'Hôpital Sacré-Cœur pendant plus de 24 heures ont été inclus dans la cohorte.

### 2.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion suivants s'appliquent à la cohorte :

- Cas prévalents de DNCD lors de l'admission au CSIM. Les cas prévalents sont définis comme étant positifs à *Clostridium difficile* lors de la récolte du test de selles suivant une suspicion clinique. La récolte doit avoir eu lieu entre 1 mois précédent l'admission au CSIM et jusqu'à la journée précédant l'admission au CSIM.
- Seulement la première occurrence sera étudiée pour un même patient, dans les cas où ce dernier séjourne plus d'une fois au CSIM à l'intérieur de la période de recrutement.

### 2.2.4 Période d'exposition

La date d'entrée des patients dans la cohorte coïncide avec la date de leur admission au CSIM tandis que la date de sortie de la cohorte correspond à la date du premier évènement correspondant soit à la date de décès, à la date de sortie du CSIM ou à la date d'un prélèvement positif. Les patients ont été sélectionnés sur une période s'échelonnant du 14 mars 2002 au 14 mai 2004, la sélection s'effectuant lors de l'admission à l'unité parmi les patients qui correspondent aux critères d'inclusion et d'exclusion. La date index est la date d'admission au CSIM.

Afin de suivre les mécanismes physiopathologiques les plus crédibles pour le développement de DNCD, l'étude respecte le principe selon lequel le patient doit d'abord être exposé aux différents facteurs de risque avant de développer la maladie, que ce soit avant, après ou pendant l'acquisition de la bactérie[34].

## **2.3 Définition des variables à l'étude**

### *2.3.1 Variables indépendantes*

#### *2.3.1.1 Prise d'un IPP ou d'un antagoniste H<sub>2</sub>*

La prise d'au moins une dose d'un IPP ou antagoniste H<sub>2</sub> disponibles à l'HSCM, à savoir l'oméprazole, le pantoprazole ou la ranitidine. La période d'exposition s'étend de la date index jusqu'à la date de sortie de la cohorte. Afin de diminuer la possibilité d'inclure des faux négatifs quant à la prise d'IPP, une validation des résultats a été effectuée à l'aide de 20 patients choisis aléatoirement parmi les 832 sujets d'étude. Parmi ces 20 sujets, 16 n'étaient pas sous traitement avec un IPP lors de leur admission au CISM selon IMPACT, et aucun de ces 16 patients n'était sous un traitement similaire avant son admission au CISM, selon les dossiers médicaux. Comme le pH gastrique revient à la normale environ 20 à 24 heures suivant la prise unique d'un IPP[66, 88], un patient qui ne recevait pas de traitement sous IPP dès le premier jour au CISM selon IMPACT est considéré comme n'ayant pas reçu de traitement similaire dans une autre unité dans les 24 heures précédentes.

#### *2.3.1.2 Insuffisance rénale chronique ou maladie vasculaire*

Un diagnostic d'insuffisance rénale chronique à l'admission est codé 585 à l'aide de la classification ICD-9. De plus un patient est considéré comme porteur d'une maladie athérosclérotique ou vasculaire s'il a reçu comme diagnostique à l'admission un code ICD-9 entre 440 et 448, ou bien entre 451 et 459 inclusivement.



### 2.3.1.3 Hémorragie digestive

Un diagnostic d'hémorragie digestive à l'admission selon la codification ICD-9 456.0, 456.2, 562.02, 562.03, 562.10 à 562.13 incl., 569.3, 569.41, 569.62, 569.83 ou 578.

### 2.3.1.4 Présence d'autres co-morbidités

La présence de co-morbidités à la date index, identifiés selon la classification ICD-9, excluant les codes listés au point 2.3.1.2 et 2.3.1.3.

### 2.3.1.5 Prise d'un antibiotique et durée de traitement

La prise d'au moins une dose d'un antibiotique à risque faible ou élevé de développement de DNCD. Le classement des antibiotiques (utilisés au CISM pendant la période d'étude) selon le risque de développement de DNCD répertoriés aux tableaux 6 et 7, obéit aux critères suivants :

- Risque élevé :
  - a. Classé selon une fréquence d'association « élevée » ou « peu élevée » à causer un DNCD selon Kelly *et al* (tableau 4)[1] *et/ou*
  - b. Possède un indice de risque ajusté significatif pour le développement de DNCD selon Pépin *et al* (tableau 4)[2]
  - c. Le métronidazole, pour son implication dans les cas récurrents de DNCD causés possiblement par la souche hypervirulente rencontrée au Québec[51]
  - d. Le carbapénem, pour son spectre antibactérien très large

- Faible risque :

- a. Les autres antibiotiques ne répondant pas aux critères à risques élevés

La période d'exposition s'étend de la date index jusqu'à la date de sortie de la cohorte. La durée de la prise s'étend du premier jusqu'au dernier jour de prise inclusivement. La prise concomitante de plusieurs antibiotiques du même degré de risque ne s'additionne pas au total de jours de prise s'ils ont été pris la même journée.

### *2.3.1.6 Traitement cytotoxique ou immunosuppresseur actif*

La prise d'au moins une dose d'un antinéoplasique ou un immunosuppresseur utilisé au CISM pendant la période d'étude (tableau 8). La période d'exposition s'étend de la date index jusqu'à la date de sortie de la cohorte.

### *2.3.1.7 Interventions invasives*

Les interventions auxiliaires suivantes sont considérées comme des procédures invasives au tractus GI :

- Endoscopies hautes et basses, diagnostiques et thérapeutiques
- Thoracentèses et paracentèses
- Échocardiogrammes transoesophagiens

De plus les interventions chirurgicales et non chirurgicales affectant le tractus GI sont également considérées comme des procédures invasives. Ces interventions doivent être identifiées selon les codes 43000 – 49999 de la classification de l'*American Medical Association*[93]. La période d'exposition s'étend de la date index jusqu'à la date de sortie de la cohorte.

### *2.3.1.8 Présence d'un tube entérique ou trachéal*

Utilisation d'un tube entérique (nasogastrique, duodéal, gastrostomie, duodénostomie ou jéjunostomie). L'utilisation d'un tube trachéal se définit comme une intubation trachéale orale ou nasale, une trachéotomie ou une cricothyrotomie. La période d'exposition s'étend de la date index jusqu'à la date de sortie de la cohorte.

### *2.3.1.9 Âge du patient*

Âge du patient lors de son admission à l'unité.

### *2.3.1.10 Sexe*

Sexe du patient.

### *2.3.1.11 Origine du patient*

Origine du patient lors de son admission à l'unité, provenant de l'intérieur ou de l'extérieur de l'hôpital. Les patients seront classés selon leur provenance à l'aide des critères suivants :

#### *Origine externe*

- Le patient a directement été admis au CSIM
- Le patient a passé <1 jour dans une autre unité autre que l'urgence
- Le patient a passé ≤1 jour à l'urgence
- Le patient provient d'un autre hôpital

### *Origine interne*

- Le patient a passé  $\geq 1$  jour dans une autre unité autre que l'urgence
- Le patient a passé  $> 1$  jour à l'urgence

#### *2.3.1.12 Durée du séjour à l'hôpital*

Durée du séjour à l'hôpital, incluant le séjour au CISM. La période d'exposition s'étend de l'admission à l'hôpital jusqu'à la date de décès, à la date de sortie de l'hôpital ou à la date d'un prélèvement positif. La seule admission considérée sera celle incluant le séjour au CISM.

#### *2.3.1.13 Durée du séjour au CISM*

Durée du séjour au CISM. La période d'exposition s'étend de l'admission au CSIM jusqu'à la date de sortie de la cohorte.

### *2.3.2 Variable dépendante*

Une DNCD est définie comme une diarrhée non attribuable à une autre cause, coïncidant avec un test de laboratoire (à la cytotoxine) positif et/ou évidence endoscopique de colite pseudo-membraneuse.

Les analyses de laboratoire à la toxine *C. difficile* de l'Hôpital du Sacré-Cœur ne sont effectuées qu'à la suite d'une suspicion clinique de DNCD : présence de diarrhées (au moins 3 selles liquides ou semi-formées par jour pendant plus de 24 heures) ou de mégacolon toxique[20]. Un résultat de laboratoire positif sera considéré comme un cas et la date de la collecte sera considérée comme la date de survenue de l'évènement. La fenêtre de temps s'étend de 24 heures suivant l'admission au CISM et jusqu'à 2 mois après la

sortie du CSIM. Le résultat doit avoir été obtenu lors du séjour à l'hôpital incluant le séjour au CISM.

Également, la sensibilité et la spécificité des tests de laboratoires ont un impact sur les diagnostics de DNCD[31, 94]. À l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, le test immunoenzymatique (Premier Cytoclone A/B) est utilisé pour la toxine A et B de *C.difficile*. Le test possède une spécificité de 89% et une sensibilité de 96%[95].

## 2.4 Analyse statistique

Le logiciel statistique SPSS a été utilisé pour analyser les données. Les caractéristiques de bases ont été analysées en calculant les moyennes ou les proportions. Un test t de Student a été utilisé avec les variables continues et un test de  $\chi^2$  de Pearson ou le test de Fischer a été utilisé pour les variables dichotomiques. Le ratio des cotes (RC) et l'intervalle de confiance (IC) à 95% de développement de DNCD en association avec l'utilisation de IPP, antagonistes H<sub>2</sub>, et des autres facteurs de risques, ont été analysés seul et en combinaisons variées.

La régression logistique multivariée a été utilisée afin d'obtenir le ratio des cotes ajusté de l'effet d'une exposition à un IPP ou un antagoniste H<sub>2</sub>, après ajustement des facteurs de confusion. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme le seuil de signification.

## 2.5 Considérations éthiques

Le protocole de recherche a été évalué et approuvé par le comité d'éthique à la recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur avant le début de l'étude. Toutes les données qui ont été utilisées pour la réalisation de ce projet resteront confidentielles. Suite à la collecte de données, un numéro d'identification a été généré pour chaque patient, et ce numéro est demeuré le seul identifiant pour les renseignements de l'étude.

**Chapitre 3**  
**Manuscrit**

Does Proton-pump Inhibitors increase the risk for *Clostridium difficile* diarrhea in a  
Medical Intensive Care Unit?

Mathieu Beaulieu, B.Pharm, MBA, David Williamson, B. Pharm, M.Sc, BCPS, Gilbert  
Pichette, MD, Jean Lachaine, Ph.D

Faculty of Pharmacy, University of Montreal

Quebec, Canada

Correspondence should be addressed to:

Jean Lachaine, Ph.D

PO BOX 6128, Centre-Ville Station

Montreal, Quebec, Canada

H3C 3J7

Tel: 514 343-6111 ext. 4873

Fax: 514 343-2031

E-mail: [REDACTED]



### Abstract

**Background:** Proton pump inhibitors (PPI) could cause bacterial overgrowth in the gastrointestinal tract. Increased PPI use has raised concerns that it could contribute to the increasing *Clostridium difficile* epidemics by favouring its acquisition and development.

**Objective:** Evaluate PPI usage as a risk factor in the development of *C. difficile* associated diseases (CDAD) in a medical intensive care unit.

**Methods:** A 27-month cohort study was conducted on all patients admitted to the medical intensive care unit. Risk factors associated with incident CDAD cases were identified from patient's medical records.

**Results:** Out of the 832 patients cohort, 118 (14.2%) developed *C.difficile* diarrhea. Prior use of a PPI or H<sub>2</sub> blocker did not correlate with a significant increase in the risk of developing of CDAD. Major risk factors were the presence of an enteric tube (OR, 3.21; 95% CI, 1.85-5.68), high risk antibiotic use (OR, 2.02; 95% CI, 1.09-3.74), and age  $\geq$  65 years (OR, 1.56; 95% CI, 1.01-2.41). Mean duration of high-risk antibiotic treatment for CDAD patients was longer (6.70 vs. 4.61 days,  $p=0.01$ ) than the control group.

**Conclusion:** Prior use of a PPI or H<sub>2</sub> blocker did not correlate with a significant increase in the risk of developing CDAD. Tube feeding, high risk antibiotic use and older age are associated as risk factors.

## Introduction

Over the past three years *Clostridium difficile* Associated Disease (CDAD) has become an increasing cause of morbidity and mortality in Canada, more specifically in Quebec hospitals[1, 2]. Between April 1, 2001 and March 31, 2002, 3675 cases of *C.difficile* infections were encountered in Quebec, with a mortality rate of 15% (562 deceased)[3].

The 7004 cases that occurred during a similar period in 2003-2004 and an increasing mortality rate of 18% (1270 deceased) has brought *C.difficile* media exposure and public concern[3]. In reaction to this epidemic a surveillance system was created by the province of Quebec in 2004 and has already released figures about *C.difficile* infections[4]. The 4317 CDAD cases encountered from August 22, 2004 to March 31,2005 show that the incidence is already decreasing[5]. Following a high incidence rate of *C.difficile* infections, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM) closed its ICU completely for 1 day and partially for 3 weeks in August 2003[6].

Every CDAD episode has been estimated to result in an adjusted hospital cost up to 12000\$/episode and an extra length of stay of 4 to 21 days[7-10]. In this respect the corresponding overutilization of health resources has had a significant effect on health care system capacity particularly in areas where there are few hospital beds available[8, 11].

Developing CDAD can cause mild to severe diarrhea and evolve to pseudomembranous colitis, bowel perforation, life-threatening enterocolitis and toxic megacolon. Although a hypervirulent strain is circulating in Quebec, increasing risk factors may also account for the outbreak[12-14]. Intestinal microecology agents modifiers (most likely broad-spectrum antibiotics and pH enhancers), and duration of hospital stay appear to play a large role in spreading the disease[15-17]. Multiple-factor hypothesis should also put emphasis on bed promiscuity and environmental hygiene policies[18, 19].

In order to identify risk factors for developing CDAD a cohort study was conducted in the HSCM medical intensive care unit (MICU). The study focused on the involvement of PPI and H<sub>2</sub> blockers in the development of CDAD because these pH modifiers are used extensively and have raised recent attention. The role of other potential determinants such

as high and low-risk antibiotics, invasive GI procedures (diagnostic and curative surgery, presence of nasogastric or tracheal tubes) and the presence of comorbidities have also been scrutinized.

## Methodology

### Patients Selection

This cohort study included all patients admitted to the MICU of HSCM between March 14, 2002 and May 31, 2004. The study population comprised hospitalized patients at the MICU during the study period who stayed in the unit for more than 24 hours. Patients were excluded from the cohort if they had had a previous positive *C.difficile* test result within 30 days prior to MICU admission. The date of admission to the unit was considered to be the index date. Only data collected during the first hospitalization is considered. Length of first hospitalization was defined as the number of days from the hospital admission date including MICU stay to the positive result or until discharge. The local Impact Project database was used to obtain data of hospitalized patients and *C.difficile* toxin results were obtained from the HSCM microbiology database[20]. Project IMPACT is the data system originally developed by the Society of Critical Care Medicine (SCCM) to measure and describe the care of ICU patients. Patients were considered as CDAD positive if there was clinical suspicion for this diagnosis and had a positive test between their second day of admission to the MICU and up to 2 months after MICU transfer, as long as test results were obtained during the same hospitalization. In order to ensure uniform data collection among patients, all data entry originating from patient medical and nursing files has been collected by the same research nurse.

### Data collection

The following data were extracted for all subjects from the database: date of admission and discharge from hospital and MICU, patient's gender, age and origin (in or out-patient). Patients who had no prior hospitalization, or patients who had been (for less than 24 hours) in the Emergency Care Unit were considered as out-patients. Patient origin was considered in order to account for different prior exposure environment to *C.difficile* such as hospital or community settings. Procedural and therapy variables were collected, including exposure to antibiotics, PPI, H<sub>2</sub> blockers, cytotoxic or immunologic agents, presence of nasogastric or tracheal tube and invasive diagnostic or curative GI procedure. Data collected on

antibiotics, H<sub>2</sub> blockers and PPI exposure was also confirmed according to the hospital pharmacy records. IMPACT data for exposure to PPI and H<sub>2</sub> blockers was also validated with medical records. Patients who did not receive pH modifiers starting on their first day at the MICU were considered non exposed in the preceding 24 hours. Comorbidities at the time of admission and presence of GI bleeding were also extracted and noted as a dichotomous variable, excluding the presence of chronic renal insufficiency or vascular disorders that were considered as specific risk factors. Exposure to these factors must have been prior to positive test or MICU discharge.

Age was defined as the age at time of admission. Antibiotics received were categorized depending on their high or low risk probability of causing CDAD. Antibiotics were classified as high risk if they were listed as causing CDAD frequently or infrequently (as opposed to rarely) in a paper by Kelly *et al*[21], or if they had a significant adjusted hazard ratio (AHR) in the study by Pepin *et al*[22]. Included in high risk antibiotics are cephalosporins, fluoroquinolones, macrolides, clindamycin, piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ampicillin, co-trimoxazole, and doxycycline. Moreover, metronidazole was also categorized as high risk following its involvement in CDAD relapse in the recent epidemic in Quebec[23]. Meropenem was also included in the high risk category due to its broad spectrum. All others antibiotics were classified as low risk. The number of antibiotic days was calculated based on the start date of all antibiotics within a category until the last day of antibiotic treatment or positive toxin test, whichever occurred first. Given that the principal reservoir for *C.difficile* is the hospitalized patient and the hospital environment and the risk of acquiring the organism increases proportionally to the length of hospital stay, length of hospitalization within the hospital and MICU was also considered.

### **Laboratory Studies**

An immunoassay test (Premier Cytoclone A/B) for *C.difficile* toxin A and B was performed on stool samples following clinical suspicion of CDAD at the HSCM. This test along with clinical suspicion is diagnostic of CDAD. The test has specificity of 89% and a sensitivity of 96%[24].

**Data analysis**

The SPSS Statistical software was used for analysis of all data. Baseline characteristics were analyzed by calculating either means or proportions. A Student t test was used for continuous variables and Pearson  $\chi^2$  test or Fischer's test for categorical variables. The relative risks for the development of *C.difficile* diarrhea in association with the use of PPI, H<sub>2</sub> blockers and other risk factors, taken separately and in various combinations, were estimated along with the corresponding 95% confidence intervals (CIs). Multivariate logistic regression was used to obtain the adjusted odds ratio (OR) of the effect of exposure to PPI and H<sub>2</sub> blockers after adjustment for the confounders. A p-value of  $\leq 0.05$  was considered significant; all tests were two-tailed.

**Ethical Considerations**

Approval from the Ethics Review Board was obtained before the beginning of the study. Full confidentiality was maintained. After completion of data collection a study ID was generated for each patient reviewed, and data was maintained under this ID code.

## Results

### Descriptive Characteristics

A total of 929 medical records were included in the IMPACT database during the study period. After excluding 83 readmission records, 3 records with missing data and 11 prevalent CDAD cases, 832 patients who were at their first admission in the MICU from the beginning of the selection process were included in the cohort. In the 832 patients cohort, 118 (14.2%) had CDAD. An incidence rate of 98 cases /10000 patient-days was observed. In the final 12 months of the selection period (between May 14, 2003 and May 14, 2004) 61 cases of *C.difficile* infections were encountered, resulting in an incidence rate of 174 cases/1000 admission-year. A univariate comparison of the demographic characteristics of all patients in the study and control groups can be seen in Table 1. There was a difference between the two groups with respect to mean age (64 vs. 60 years,  $p=0.02$ ) and the proportion of patients with an age over 65 years (72 vs. 49%,  $p=0.02$ ).

The rate of CDAD also increased with the length of hospitalization: the positive patients had a longer mean MICU stay (7 vs. 5 days,  $p<0.01$ ) and a longer duration of total hospitalization days (59 vs. 45%,  $p<0.01$ ) of more than 13 consecutive days at the hospital, before, during and after MICU stay. The 13 days cut-off point has been fixed following a median 12 days of total hospital stay amongst all patients. Mean and median days from MICU admission to positive laboratory result were 15 and 10 days as shown in figure 1. It took 10 days or less for 55 (46%) of the positive patients to develop CDAD since their first day of MICU admission, and, within one month, 101 of the 118 positive patients (86%) had developed the disease.

CDAD positive patients also demonstrated significant differences in the presence of a feeding or tracheal tube, the occurrence of invasive GI procedure, and the administration of an antibiotic or cytotoxic therapy. There were no significant differences between the groups for patient origin, presence of vascular disorders, chronic renal failure, GI bleeding or other comorbidities.

Furthermore, the duration of previous antibiotic treatment for patients who developed CDAD (table 2) was longer (6.70 vs. 4.61 days,  $p=0.01$ ) for those who received an antibiotic associated with high risk of developing CDAD. The difference between the two groups who received low-risk antibiotic treatment was not significant.

### **Use of Proton Pump Inhibitors or H<sub>2</sub> Blockers and Development of CDAD**

During the study period, 42% of the CDAD positive patients received a PPI and 74% received an H<sub>2</sub> blocker compared to 36% and 54% of the CDAD negative patients. However the differences between the CDAD positive and negative groups were not significant ( $p=0.16$  and  $0.08$ , respectively). Furthermore, 12 of 118 patients (10%) who developed CDAD did not receive either of the pH enhancers.

### **Regression Analysis**

The results from the multivariate regression analysis can be seen in table 3. The risk factors of the univariate analysis were evaluated to see if they had an independent effect on CDAD development. With an odds ratio of 3.21 (95% CI, 1.85-5.58), the risk is highest amongst patients who had tube feeding before development of CDAD. In this respect, high risk antibiotic treatment (OR, 2.02, 95% CI, 1.09-3.74) and age over 65 years (OR, 1.56, 95% CI, 1.01-2.41) were also independent factors for CDAD.

As with the univariate analysis use of PPI (OR, 0.94, 95% CI, 0.59-1.50) or H<sub>2</sub> blockers (OR, 0.94, 95% CI, 0.58-1.54) was not significantly associated with CDAD. An association between specific comorbidities (vascular disorders, chronic renal insufficiency and active GI bleeding at the time of admission) or the presence of any other co-morbidity has not been found. Moreover, hospital stay of greater than 13 days, chemotherapy, invasive GI procedure and tracheal tubes were no longer significant in the multivariate analysis.



## Discussion

Presence of tube feeding as an independent risk factor corroborates the findings of Bliss *et al*[25], who found that more postpyloric tube fed patients acquired *C.difficile* (20 vs. 8%,  $p=0,03$ ) and developed more CDAD than non-tube fed patients (9 vs. 1%,  $p=0,03$ ). In our cohort, 72 (61%) of the CDAD patients had tube feeding vs. 210 (29%) for the CDAD negative, resulting in an adjusted odds ratio of 3.21. Tube-fed patients may have an increased risk for acquiring *C.difficile* from the hands of health care providers as a result of routine manipulation of the tube-feeding system[25]. *C.difficile* has frequently been recovered from the hands of personnel caring for patients infected with this pathogen; this implicates hospital staff as a source of transmission[26]. Increasing popularity of alcohol-based handrubs may have also contributed to bacterial contamination since *C.difficile* spores showed low or no inactivation after being exposed up to 30 minutes to 70% isopropanol[27]. Thus, introduction of a an alcohol-based gel decontaminant did not succeed in significantly reducing CDAD incidences in two hospitals[28, 29]. Feeding tubes could have been contaminated from bedpans or hospital floor, originating from incomplete disinfection or promiscuity with infected patient[30]. The results is that feeding tubes may carry activated *C.difficile* spores to the GI tract since the tubes are not sterilized and manipulated as are other invasive devices such as endoscopes [31].

The majority of cases of CDAD are associated with antibiotics that alter the balance of the gut flora and allow overgrowth of *C.difficile*[32]. Although all antibiotics have been associated with CDAD, a growing number of studies suggest that the risk of CDAD is not equal between different antibiotics[33]. Antibiotics most commonly implicated in causing *C.difficile* diarrhea are cephalosporins, broad-spectrum penicillins, macrolides and fluoroquinolones[15, 21, 22]. Despite antipseudomonal penicillins (piperacillin-tazobactam and ticarcillin-clavulanate) previously appeared to be protective agents[34], they have been included in the high risk class. The large spectrum covered by these drugs coupled with previous studies[22, 35] where positive association between piperacillin-tazobactam and CDAD was found, led them to be considered as high risk antibiotics. In addition to this, numerous studies establish a relation between specific antibiotics and CDAD, but most of

them lack precision and validity[33]. Well-designed epidemiological studies are still needed to identify the true estimates of the strength of this association.

Our study highlights the role of age > 65 years in the development of CDAD as suggested by clinical evidence[36, 37]. These studies indicate that with advancing age the ability to mount immune response to novel antigens declines significantly, resulting in high susceptibility to infectious diseases. Some other studies suggest also that prevalence of hypochlorhydria increases with advancing age[38, 39] but the resulting pH modifications could be no significant in respect to CDAD development as seen with the results of the present study.

Vascular disorders, chronic renal insufficiency, previous GI bleeding, intubation status and all other co-morbidities at the time of admission were also considered as possible confounders. Using specific comorbidities as possible risk factors gave the possibility to ascertain their relation in respect to CDAD development[35, 40] This was preferred to other studies who used a Charlson Comorbidities Index [22, 41, 42]. In any case, the specific comorbidities identified in the present study as well as comorbidities scores used in previous papers were no longer significant after adjustment.

A limitation of the study is that no index of disease severity was available in the IMPACT database and was also absent in the regression analysis. In a prospective cohort study, Kyne *et al*[42] found that underlying disease severity (using a modified Horn's index) is a strong independent predictor of CDAD for severe and extremely severe cases. However there is major differences between the degree of illness of the MICU population of the present study and the general ward patients from the Kyne *et al* paper. An APACHE II score would have been preferred but again the score was missing from most of the IMPACT records. Furthermore disease severity can be confounded by the presence of tube feeding, increased age, and high risk antibiotic treatment status.

Equally, antibiotics included in the high risk class might have been given for a longer time and for infections of increased severity compared to the low-risk group. In addition to disease severity, indication bias could have raised the high risk ratio due to the presence of

metronidazole in this category. Metronidazole could have been started immediately following loose stools even before receiving diagnostic confirmation.

Finally, the CDAD incidence rate of the study was noticeably high (98 vs. an average of 13,7 patient-days in 88 hospitals in Quebec between August 2004 and March 2005[5]) possibly due to the high morbidity, mortality and total care setting found in ICU, and the fact that a hypervirulent strain is circulating in Quebec hospitals[43]. This strain has been associated with a greater severity of illness and the ability to produce 20 times the usual levels of toxins A and B[13]. This strain has been found dominant in the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) in 2003 and 2004, where the incidence rate has been 10 and 18 cases per 1000 admission-year[14, 44]. There is a strong suspicion that the hypervirulent strain was the same as in the one found in 84,1% of 132 isolates originating from the CHUS and 11 other Quebec hospitals in 2004[1].

In this cohort of MICU patients exposed to multiple risk factors of developing CDAD, the main hypothesis that gastric acid suppression may predispose to development of the disease has not been confirmed. These results corroborate previous observations from Pepin *et al*[22] and Shah *et al*[45]. On the other hand, Cunningham *et al*[46] found an odds ratio of 2.5 for PPI exposed patients, but definition of PPI exposure(PPI use in the preceding two months) was too wide to be conclusive: it did not specify how long patients must have received a PPI in order to be considered as exposed. Moreover, a fourth study by Dial *et al*[41] found PPI as independent risk factors of developing CDAD using a cohort and a case-control design. The resulting adjusted odds ratios were 2.1 and 2.7 for the cohort and case-control studies, respectively. Although the study did find PPI as a risk factor for CDAD, there is major differences between the study population and from this paper and the present study. The fact that 29,8% of the cohort patients received high risk antibiotic and less than 5% of the cases of the case-control study were tube-fed represents a major difference with the present studies where 71% and 34% of the patients received high risk antibiotics and were tube fed.

Several factors may contribute to the results demonstrating no relation between PPI and CDAD development. Short follow-up duration of patients may have been another important

limitation to the study as CDAD may take a longer time to develop in the pathogenesis model adopted. Pathogenesis of infection with *C.difficile* has been adapted from the model proposed by Johnson *et al*[32]. This model implies that a hospitalized patient is intermittently exposed to *C.difficile* throughout his hospitalization but does not become highly susceptible to infection until after receiving pH or gut flora modifying treatment. After an incubation period following acquisition, the patient either develops CDAD or becomes colonized without symptoms, or does not become infected at all. The development of CDAD seems to require an additional factor related to host susceptibility or immunity, to the virulence of the particular *C.difficile* strain, or to the type and timing of pH or gut flora modifier. Still, *C.difficile* could have been acquired in the MICU setting due to an increased gastric pH, but may have evolved in CDAD only later with additional CDAD development risk factors. *C.difficile* incubation period could also represent a prevalence bias because *C.difficile* acquisition could have happen in a community setting and developed only during study period. Although the present study identified the role of PPI in a MICU setting, recent studies found that acid-suppressive therapy could be a risk factor for CDAD in a community setting[47].

Definition of prior exposure to PPI could also explain the present results. Pathogenesis model in our study emphasizes on the varying length of each stage and the fact that pH modifiers can intervene in the outcome of developing CDAD during acquisition, incubation and development phase. Definition of patient exposure does not necessarily imply including patients who received a PPI several weeks to 72 hours prior to developing CDAD as in previous studies[41, 45, 46]. Defining PPI exposure as the 24 hours preceding possible exposition to the bacteria follows pharmacodynamic studies showing that gastric pH returns to normal 20 to 24 hours following administration of a PPI[48]. The shorter duration of the definition of PPI exposition could have lowered the odds ratio down to non significance.

Treatment with a PPI causes profound inhibition of gastric secretion, thus allowing greater proliferation of *C.difficile* bacteria. The hypothesis that reduction in gastric acid might be relevant to *C.difficile* acquisition and development is biologically plausible. *C.difficile* spores are relatively resistant to acid but vegetative cells are highly susceptible and could

passed more easily to the duodenum in hypochloridric patients[49, 50]. Further studies are needed to confirm the association between PPI exposure and development of CDAD.

## Conclusion

Although the number of new patients with CDAD is decreasing, and that numerous data regarding the etiology of *C.difficile* disease is now available, the epidemic is still not under control. There remain important questions to be answered with respect to infection control interventions and contributing factors to host susceptibility. Our study evaluated the possibility of an association between use of proton pump inhibitors or H<sub>2</sub> blockers and CDAD, in MICU patients with respect to multiple risk factors. It has been found that the main risk factor for developing CDAD is the presence of tube feeding. Specific recommendations must be issued for the routine manipulation and decontamination of enteric tubes by healthcare workers: they should consider the tubes like any material bypassing natural barriers. Gold standards of preventive measures should include handwashing with soap and water and careful manipulations of every material in contact with the patient

Secondly, immunosenescence and increased disease severity could explain age as another major risk factor, so special care should be given to this population. Third, CDAD development is still associated with antibiotic exposure. Education of health care workers and facilitative or restrictive policies should be seriously considered towards high risk antibiotics use, keeping in mind that these actions should be complementary to environmental control measures rather than substitutes.

Prior use of a proton pump inhibitor such as omeprazole and pantoprazole, or use of a H<sub>2</sub> blocker such as ranitidine did not show a significant increase in the risk of developing of CDAD. The results support data found in some case-control studies.

Putting extra caution with feeding tubes, elderly patients, antibiotic therapies, and environmental control are now preventive measures that can't be ignored. The present results and the complex pathogenesis involved in the development of CDAD demonstrate that nosocomial diarrhea secondary to *C.difficile* is due to multiple risks factors. As feeding tubes continue to be loosely manipulated, the elderly population expands steadily and the

use of high risk antibiotics increases, urgent measures must be taken to prevent the current CDAD epidemic from spreading to more and more hospitals.

### **Acknowledgements**

We would like to thank Carole Sirois for collecting the data, and Philippe Rico for coordinating the local IMPACT Project and providing access to the database.



**Table 1.** Univariate analysis of characteristics of a cohort of 1187 MICU patients regarding the development of CDAD

<b>Variable</b>	<b>Cases (n=118)</b>	<b>%</b>	<b>Non-Cases (n=714)</b>	<b>%</b>	<b><i>p</i></b>
<b><i>Demographics</i></b>					
Female gender	56	47	279	39	0.09
Mean age (years)	64		60		0.02
Age $\geq$ 65 years	72	61	351	49	0.02
<b><i>Hospital stay</i></b>					
Mean MICU stay (days)	7		5		<0.01
Hospital stay $\geq$ 13 days	70	59	321	45	<0.01
In-patient	54	46	284	40	0.22
<b><i>PPI and H<sub>2</sub> blockers use</i></b>					
PPI use	50	42	255	36	0.16
H <sub>2</sub> blockers use	74	63	385	54	0.08
No PPI or H <sub>2</sub> blockers use	12	10	183	22	<0.01
<b><i>Treatment received</i></b>					
High risk antibiotics	103	87	491	69	<0.01
Low risk antibiotics	46	39	201	28	0.02
Chemo/Immunotherapy	23	19	84	12	0.02
Invasive GI procedure	26	22	85	12	<0.01
Tube feeding (NG, G, or J tube)	72	61	210	29	<0.01
Tracheal tube/Thoracostomy	81	69	387	54	<0.01
<b><i>Comorbidities</i></b>					
Vascular disorders	9	8	99	14	0.06
Chronic renal insufficiency	13	11	88	12	0.69
GI bleeding	4	3	16	2	0.45
Other comorbidities	112	95	649	91	0.15

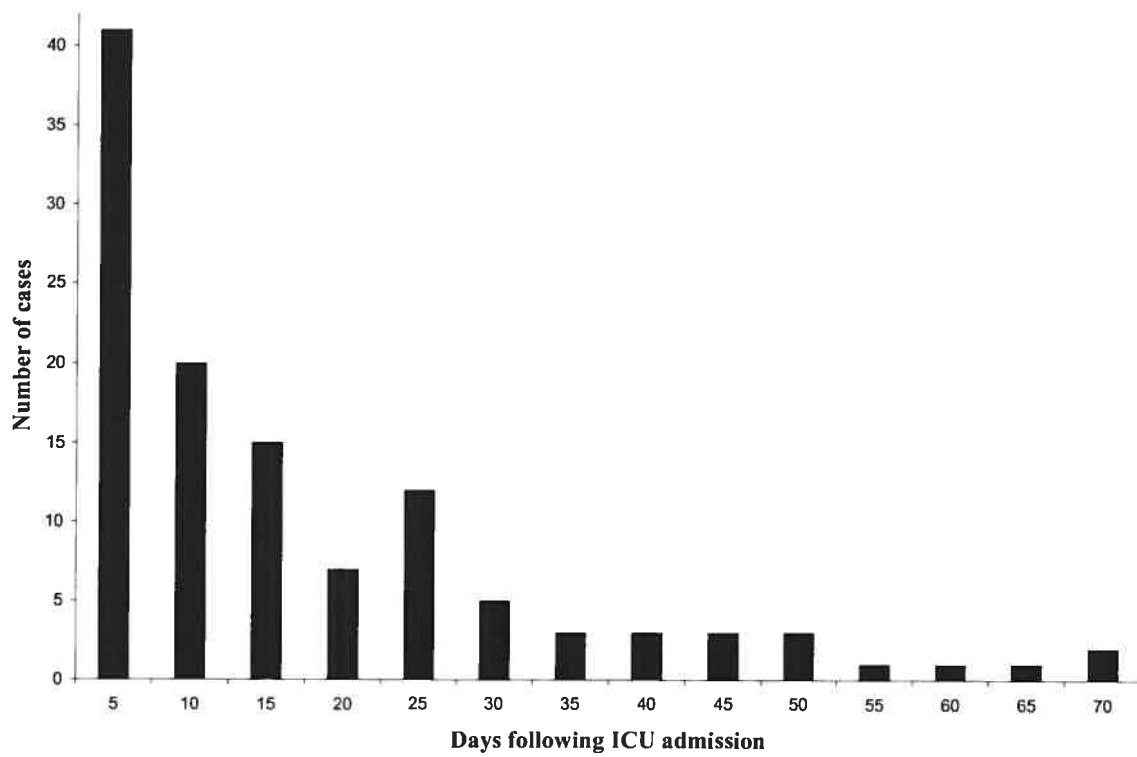
**Table 2.** Mean duration of antibiotic treatment (in days) of patients who received high and low-risk antibiotics

	<b>CDAD + group</b>	<b>CDAD - group</b>	<b><i>p</i></b>
High-risk antibiotics	6.70	4.61	0.01
Low-risk antibiotics	5.30	4.80	0.55

**Table 3.** Adjusted odds ratio for development of CDAD resulting from logistic regression analysis for a cohort study of *C.difficile* associated disease

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b><i>Demographics</i></b>			
Female gender	1.49	(0.98 – 2.25)	0.06
Age ≥ 65 years	1.56	(1.01 – 2.41)	0.04
<b><i>Hospital stay</i></b>			
Hospital stay ≥ 13 days	1.13	(0.71 – 1.78)	0.61
In-patient	1.25	(0.81 – 1.93)	0.31
<b><i>PPI and H<sub>2</sub> blockers use</i></b>			
PPI use	0.94	(0.59 – 1.50)	0.79
H <sub>2</sub> blockers use	0.94	(0.58 – 1.54)	0.81
<b><i>Treatment received</i></b>			
High risk antibiotics	2.02	(1.09 – 3.74)	0.03
Low risk antibiotics	0.94	(0.58 – 1.51)	0.79
Chemo/Immunotherapy	1.06	(0.60 – 1.84)	0.85
Invasive GI procedure	1.36	(0.78 – 2.38)	0.28
Tube feeding (NG, G, or J tube)	3.21	(1.85 – 5.58)	<0.01
Tracheal tube/Thoracostomy	0.92	(0.53 – 1.59)	0.75
<b><i>Comorbidities</i></b>			
Vascular disorders	0.53	(0.25 – 1.11)	0.09
Chronic renal insufficiency	0.88	(0.45 – 1.72)	0.71
GI bleeding	1.39	(0.41 – 4.66)	0.60
Other comorbidities	1.77	(0.71 – 4.43)	0.22

**Figure 1.** Number of CDAD cases following ICU admission



### Acknowledgements

1. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* **2005**.
2. Pepin 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(5):466-72.
3. Eggertson L. *C. difficile*: by the numbers. *CMAJ* **2004**;171(11):1331-2.
4. Eggertson L. *C. difficile* may have killed 2000 in Quebec: study. *CMAJ* **2005**.
5. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhées associées aux infections à *Clostridium difficile*: troisième rapport tiré du système de surveillance des infections à *Clostridium difficile* (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Quebec City, June **2005**.
6. Eggertson L, Sibbald B. Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* **2004**;171(1):19-21.
7. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* **2002**;34(3):346-53.
8. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* **1996**;34(1):23-30.
9. Macgowan AP, Brown I, Feeney R, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and length of hospital stay. *J Hosp Infect* **1995**;31(3):241-4.
10. Eggertson L. *C. difficile* hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMAJ* **2004**;171(5):436.
11. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(3):137-40.

12. Barbut F, Decre D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* **2005**;54(Pt 2):181-5.
13. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* **2005**;366(9491):1079-84.
14. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* **2005**.
15. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* **1998**;40(1):1-15.
16. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19(1):9-15.
17. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47(1):43-50.
18. Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* **2004**;39(4):601-2.
19. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* **2000**;31(3):717-22.
20. Cook SF, Visscher WA, Hobbs CL, Williams RL. Project IMPACT: results from a pilot validity study of a new observational database. *Crit Care Med* **2002**;30(12):2765-70.
21. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* **1998**;49:375-90.

22. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* **2005**;41(9):1254-60.
23. 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(11):1591-7.
24. Albert G, Girouard Y, Laflamme P, Pichette G, Thivierge B. Étude des tests diagnostiques dans la colite à *Clostridium difficile*. *AMMIQale* **2004**;12(4):128-135.
25. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* **1998**;129(12):1012-9.
26. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* **1981**;143(1):42-50.
27. Wullt M, Odenholt I, Walder M. Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**;24(10):765-8.
28. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**;26(7):650-3.
29. Gopal Rao G, Jeanes A, Osman M, Aylott C, Green J. Marketing hand hygiene in hospitals--a case study. *J Hosp Infect* **2002**;50(1):42-7.
30. Foulke GE, Silva J, Jr. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: management problems and prevention issues. *Crit Care Med* **1989**;17(8):822-6.
31. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1993**;14(1):36-9.
32. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*--associated diarrhea. *Clin Infect Dis* **1998**;26(5):1027-34; quiz 1035-6.

33. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* **2003**;51(6):1339-50.
34. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* **2004**;54(1):168-72.
35. Changela U, Cannon JP, Aneziokoro C, Shah PS, Thottapurathu L, Lentino J. Risk factors and mortality associated with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea at a VA hospital. *Int J Antimicrob Agents* **2004**;24(6):562-6.
36. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect* **2001**;3(10):851-7.
37. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* **2000**;95(9):2860-8.
38. Trey G, Marks IN, Louw JA, et al. Changes in acid secretion over the years. A 30-year longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* **1997**;25(3):499-502.
39. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* **1998**;12(1):99-104.
40. Dharmarajan T, Sipalay M, Shyamsundar R, Norkus E, Pitchumoni C. Co-morbidity, not age predicts adverse outcome in *clostridium difficile* colitis. *World J Gastroenterol* **2000**;6(2):198-201.
41. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea in hospital in-patients prescribed proton-pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* **2004**;171(1):33-38.
42. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(11):653-9.
43. Eggertson L. *C. difficile* strain 20 times more virulent. *CMAJ* **2005**;172(10):1279-.



44. Valiquette L, Low DE, Pepin J, McGeer A. Clostridium difficile infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* **2004**;171(1):27-9.
45. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Woodhouse K. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM* **2000**;93(3):175-81.
46. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. *J Hosp Infect* **2003**;54(3):243-5.
47. Dial S, Delaney J, Barkun A, Suissa S. Proton Pump Inhibitors and the risk of community-acquired Clostridium difficile associated disease [abstract]. In: Colloque du Réseau de recherche sur l'usage des médicaments (RQRUM), Montreal, **2005**.
48. Orr WC, Mellow MH, Grossman MR. Patterns of 24-hour oesophageal acid exposure after acute withdrawal of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(5):571-4.
49. Wilson KH, Sheagren JN, Freter R. Population dynamics of ingested Clostridium difficile in the gastrointestinal tract of the Syrian hamster. *J Infect Dis* **1985**;151(2):355-61.
50. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to Clostridium difficile: influence of gastrointestinal secretions on Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* **1982**;83(2):465-9.

**Chapitre 4**  
**Bibliographie**

## Bibliographie

1. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Annu Rev Med **1998**;49:375-90.
2. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis **2005**;41(9):1254-60.
3. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea in hospital in-patients prescribed proton-pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ **2004**;171(1):33-38.
4. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. J Hosp Infect **2003**;54(3):243-5.
5. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Woodhouse K. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. QJM **2000**;93(3):175-81.
6. Hildebrand M, Truong J, S. C, Laurier C. Is concomitant administration of a proton pump inhibitor with antibiotic therapy a risk factor for development of *Clostridium difficile* associated disease? Unpublished masters dissertation, Université de Montréal, **2004**.
7. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol **2000**;95(11):3118-22.
8. Parks Thomas C. Drug Utilization Trends by Therapeutic Class:Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation Conference on Prescription Drug Costs and Pricing. Washington, **2000**.
9. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. Gut **1972**;13(4):251-6.
10. Stockbruegger RW. Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. Scand J Gastroenterol Suppl **1985**;111:7-16.

11. Dial S, Delaney J, Barkun A, Suissa S. Proton Pump Inhibitors and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease [abstract]. In: Colloque du Réseau de recherche sur l'usage des médicaments (RQRUM), Montreal, **2005**.
12. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* **2002**;137(10):1096-100.
13. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* **2002**;34(3):346-53.
14. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(3):137-40.
15. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* **1978**;298(10):531-4.
16. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* **2004**;189(9):1585-9.
17. Alfa MJ, Du T, Beda G. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches. *J Clin Microbiol* **1998**;36(7):2076-80.
18. Valiquette L, Low DE, Pepin J, McGeer A. *Clostridium difficile* infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* **2004**;171(1):27-9.
19. Eggertson L. *C. difficile*: by the numbers. *CMAJ* **2004**;171(11):1331-2.
20. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhées associées aux infections à *Clostridium difficile*: troisième rapport tiré du système de surveillance des infections à *Clostridium difficile* (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Quebec City, June **2005**.

21. Eggertson L, Sibbald B. Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* **2004**;171(1):19-21.
22. Pons JL. [*Clostridium difficile*, nosocomial enteropathogen: phylogeny and virulence]. *Ann Pharm Fr* **2004**;62(5):304-9.
23. Iizuka M, Konno S, Ito H, et al. Novel evidence suggesting *Clostridium difficile* is present in human gut microbiota more frequently than previously suspected. *Microbiol Immunol* **2004**;48(11):889-92.
24. Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Gend Specif Med* **2003**;6(2):27-30.
25. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* **1996**;34(1):23-30.
26. Eggertson L. *C. difficile* hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMAJ* **2004**;171(5):436.
27. Cohen SH, Tang YJ, Silva J, Jr. Analysis of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile* strains. *J Infect Dis* **2000**;181(2):659-63.
28. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* **2005**;18(2):247-63.
29. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med* **1996**;156(13):1449-54.
30. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* **1998**;41(11):1435-49.
31. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*--Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* **2001**;161(4):525-33.
32. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* **2005**;11 Suppl 4:57-64.

33. Oldfield EC, 3rd. Clostridium difficile-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* **2004**;4(4):186-95.
34. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile--associated diarrhea. *Clin Infect Dis* **1998**;26(5):1027-34; quiz 1035-6.
35. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* **1998**;40(1):1-15.
36. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(11):653-9.
37. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* **2000**;31(3):717-22.
38. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for Clostridium difficile toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1990**;11(6):283-90.
39. Al-Tureihi FI, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H. Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: Key factors in Clostridium difficile-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc* **2005**;6(2):105-8.
40. Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* **2004**;39(4):601-2.
41. Bettin K, Clabots C, Mathie P, Willard K, Gerding DN. Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of Clostridium difficile from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1994**;15(11):697-702.
42. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of Clostridium difficile and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1998**;19(7):494-9.

43. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* **1981**;143(1):42-50.
44. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1993**;14(1):36-9.
45. Foulke GE, Silva J, Jr. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: management problems and prevention issues. *Crit Care Med* **1989**;17(8):822-6.
46. Lamontagne F, Lalancette M, Martinet O, Pepin J, Lesur O. Outbreak of severe *Clostridium difficile*-associated colitis with MOF in Quebec intensive care units: first analysis in Sherbrooke ICUs [abstract P-26]. *Critical Care* **2005**;9(Suppl 1).
47. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19(1):9-15.
48. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47(1):43-50.
49. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* **1993**;17(1):109-13.
50. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* **1999**;341(22):1645-51.
51. Pepin 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(11):1591-7.
52. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* **1998**;129(12):1012-9.

53. Pepin 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(5):466-72.
54. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1999**;20(1):43-50.
55. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect* **2001**;3(10):851-7.
56. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* **2000**;95(9):2860-8.
57. Holt PR, Rosenberg IH, Russell RM. Causes and consequences of hypochlorhydria in the elderly. *Dig Dis Sci* **1989**;34(6):933-7.
58. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* **1998**;12(1):99-104.
59. Trey G, Marks IN, Louw JA, et al. Changes in acid secretion over the years. A 30-year longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* **1997**;25(3):499-502.
60. Barbut F, Decre D, Lalande V, et al. Clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* **2005**;54(Pt 2):181-5.
61. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* **2005**;366(9491):1079-84.
62. Borriello SP. Pathogenesis of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* **1998**;41 Suppl C:13-9.
63. Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A(-) B(+) strain of Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* **2000**;38(4):1696-7.
64. Eggertson L. C. difficile strain 20 times more virulent. *CMAJ* **2005**;172(10):1279-.



65. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* **2005**.
66. Miner P, Jr., Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* **2003**;98(12):2616-20.
67. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* **2000**;14(6):651-68.
68. Astra-Zeneca Canada Inc. NEXIUM (esomeprazole magnesium trihydrate) Product Monograph. April 22 2002 Ed. **2002**.
69. Havu N, Mattsson H, Ekman L, Carlsson E. Enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long-term administration of ranitidine. *Digestion* **1990**;45(4):189-95.
70. Alumets J, El Munshid HA, Hakanson R, et al. Effect of antrum exclusion on endocrine cells of rat stomach. *J Physiol* **1979**;286:145-55.
71. Maton PN, Vakil NB, Levine JG, Hwang C, Skammer W, Lundborg P. Safety and efficacy of long term esomeprazole therapy in patients with healed erosive oesophagitis. *Drug Saf* **2001**;24(8):625-35.
72. Astra-Zeneca Canada Inc. LOSEC (omeprazole magnesium trihydrate) Product Monograph. **2002**.
73. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* **2000**;30(1):29-33.
74. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion* **1988**;39(2):126-35.

75. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **2001**;15(3):511-521.
76. Cotter PD, Hill C. Surviving the acid test: responses of gram-positive bacteria to low pH. *Microbiol Mol Biol Rev* **2003**;67(3):429-53.
77. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* **1982**;83(2):465-9.
78. Scheiner-Bobis G, Hubschle T, Diener M. Action of palytoxin on apical H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in rat colon. *European Journal of Biochemistry* **2002**;269(16):3905-3911.
79. IMS Health Canada. Les 50 produits plus prescrits, 2004. Available from [http://www.imshealthcanada.com/htmlfr/3\\_2\\_14.htm](http://www.imshealthcanada.com/htmlfr/3_2_14.htm) [cited 2005 Jun 24].
80. IMS Health Canada. Dix principales catégories thérapeutiques au Canada, 2004. Available from [http://www.imshealthcanada.com/htmlfr/1\\_0\\_16.htm](http://www.imshealthcanada.com/htmlfr/1_0_16.htm) [cited 2004 Jun 24].
81. Parente F, Cucino C, Gallus S, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* **2003**;17(12):1503-6.
82. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* **1998**;128(12 Pt 1):989-95.
83. McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* **1997**;40(5):707-11.
84. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* **1996**;39(1):54-9.
85. Fried M, Siegrist H, Frei R, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* **1994**;35(1):23-6.

86. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* **1987**;28(1):96-107.
87. Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, et al. Effects of acid suppression on microbial flora of upper gut. *Dig Dis Sci* **1995**;40(2 Suppl):81S-95S.
88. Orr WC, Mellow MH, Grossman MR. Patterns of 24-hour oesophageal acid exposure after acute withdrawal of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(5):571-4.
89. Mallow S, Rebeck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* **2004**;61(5):452-8.
90. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care* **2002**;17(4):240-5.
91. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* **2004**;292(16):1955-60.
92. Cook SF, Visscher WA, Hobbs CL, Williams RL. Project IMPACT: results from a pilot validity study of a new observational database. *Crit Care Med* **2002**;30(12):2765-70.
93. American Medical Association. *Current Procedural Terminology (CPT) 2003*. 4th ed, AMA Press **2002**.
94. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, et al. Six rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol* **2003**;41(2):667-70.
95. Albert G, Girouard Y, Laflamme P, Pichette G, Thivierge B. Étude des tests diagnostiques dans la colite à *Clostridium difficile*. *AMMIQale* **2004**;12(4):128-135.



**Chapitre 4**  
**Bibliographie**

## Bibliographie

1. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Annu Rev Med **1998**;49:375-90.
2. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis **2005**;41(9):1254-60.
3. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea in hospital in-patients prescribed proton-pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ **2004**;171(1):33-38.
4. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. J Hosp Infect **2003**;54(3):243-5.
5. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Woodhouse K. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. QJM **2000**;93(3):175-81.
6. Hildebrand M, Truong J, S. C, Laurier C. Is concomitant administration of a proton pump inhibitor with antibiotic therapy a risk factor for development of *Clostridium difficile* associated disease? Unpublished masters dissertation, Université de Montréal, **2004**.
7. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol **2000**;95(11):3118-22.
8. Parks Thomas C. Drug Utilization Trends by Therapeutic Class:Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation Conference on Prescription Drug Costs and Pricing. Washington, **2000**.
9. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. Gut **1972**;13(4):251-6.
10. Stockbruegger RW. Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. Scand J Gastroenterol Suppl **1985**;111:7-16.

11. Dial S, Delaney J, Barkun A, Suissa S. Proton Pump Inhibitors and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease [abstract]. In: Colloque du Réseau de recherche sur l'usage des médicaments (RQRUM), Montreal, **2005**.
12. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* **2002**;137(10):1096-100.
13. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* **2002**;34(3):346-53.
14. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(3):137-40.
15. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* **1978**;298(10):531-4.
16. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* **2004**;189(9):1585-9.
17. Alfa MJ, Du T, Beda G. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches. *J Clin Microbiol* **1998**;36(7):2076-80.
18. Valiquette L, Low DE, Pepin J, McGeer A. *Clostridium difficile* infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* **2004**;171(1):27-9.
19. Eggertson L. *C. difficile*: by the numbers. *CMAJ* **2004**;171(11):1331-2.
20. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhées associées aux infections à *Clostridium difficile*: troisième rapport tiré du système de surveillance des infections à *Clostridium difficile* (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Quebec City, June **2005**.

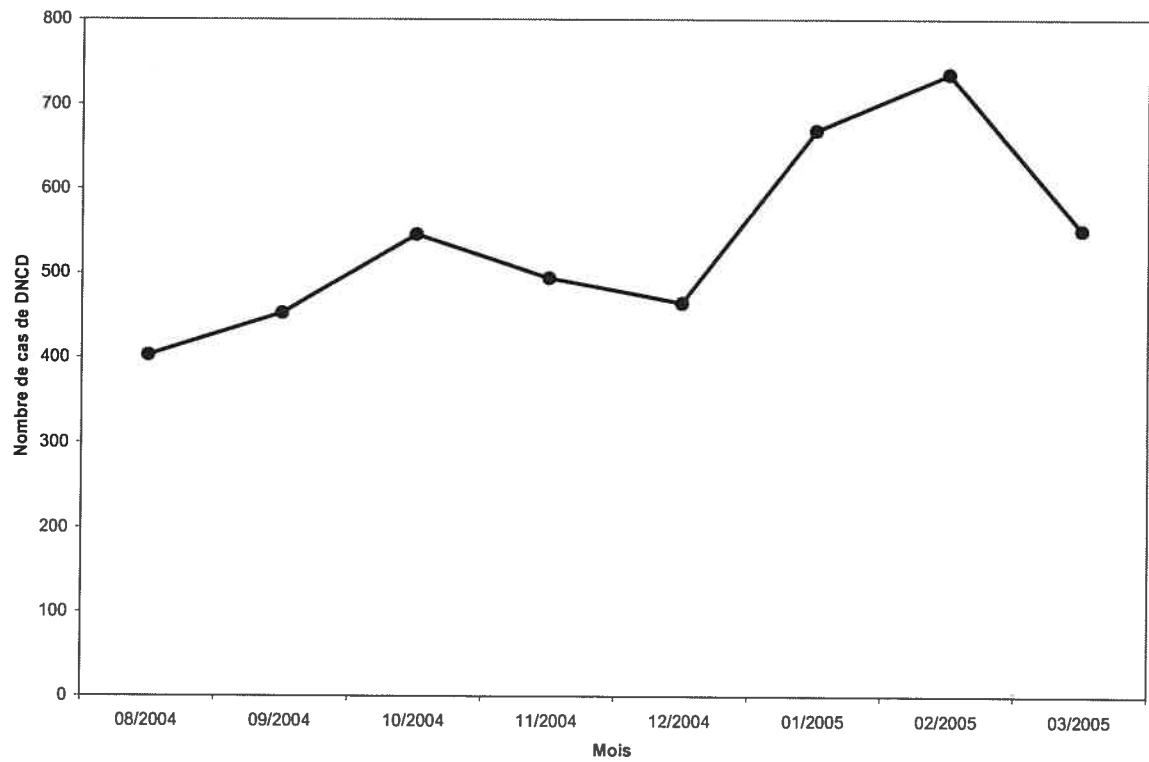
21. Eggertson L, Sibbald B. Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* **2004**;171(1):19-21.
22. Pons JL. [*Clostridium difficile*, nosocomial enteropathogen: phylogeny and virulence]. *Ann Pharm Fr* **2004**;62(5):304-9.
23. Iizuka M, Konno S, Ito H, et al. Novel evidence suggesting *Clostridium difficile* is present in human gut microbiota more frequently than previously suspected. *Microbiol Immunol* **2004**;48(11):889-92.
24. Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Gend Specif Med* **2003**;6(2):27-30.
25. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* **1996**;34(1):23-30.
26. Eggertson L. *C. difficile* hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMAJ* **2004**;171(5):436.
27. Cohen SH, Tang YJ, Silva J, Jr. Analysis of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile* strains. *J Infect Dis* **2000**;181(2):659-63.
28. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* **2005**;18(2):247-63.
29. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med* **1996**;156(13):1449-54.
30. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* **1998**;41(11):1435-49.
31. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*--Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* **2001**;161(4):525-33.
32. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* **2005**;11 Suppl 4:57-64.



33. Oldfield EC, 3rd. Clostridium difficile-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* **2004**;4(4):186-95.
34. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile--associated diarrhea. *Clin Infect Dis* **1998**;26(5):1027-34; quiz 1035-6.
35. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* **1998**;40(1):1-15.
36. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(11):653-9.
37. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* **2000**;31(3):717-22.
38. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for Clostridium difficile toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1990**;11(6):283-90.
39. Al-Tureihi FI, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H. Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: Key factors in Clostridium difficile-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc* **2005**;6(2):105-8.
40. Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* **2004**;39(4):601-2.
41. Bettin K, Clabots C, Mathie P, Willard K, Gerding DN. Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of Clostridium difficile from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1994**;15(11):697-702.
42. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of Clostridium difficile and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1998**;19(7):494-9.

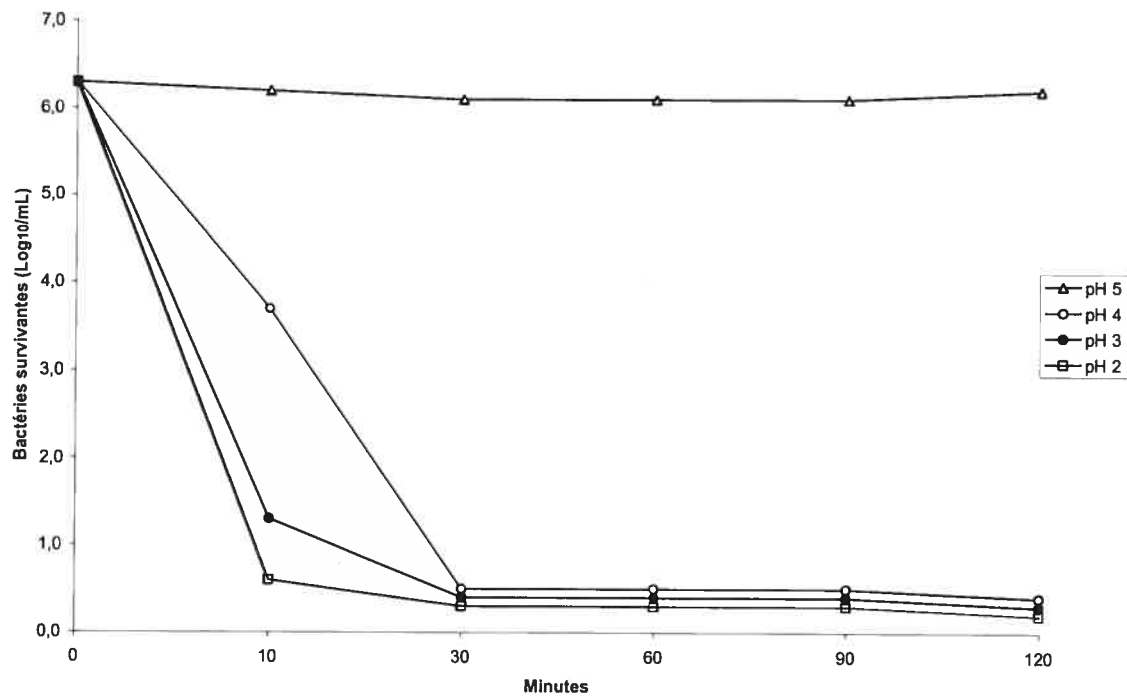
## **Chapitre 5**

### **Annexes**



Source : Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhées associées aux infections à Clostridium difficile: troisième rapport tiré du système de surveillance des infections à Clostridium difficile (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Québec, Juin 2005

**Figure 2.** Nombre de cas de DNCD au Québec du 22 août 2004 au 31 mars 2005



Source : Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 1982;83(2):465-9.

**Figure 3.** Survie de *C.difficile* en fonction du pH dans le jus gastrique

**Tableau 4.** Fréquence d'association et indice de risque ajusté au développement de DNCD selon le type d'antibiotique

Antibiotique	Fréquence d'association[1]	Indice de risque ajusté (IC)[2]
Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération	Élevée	1,78 (1,28-2,46) <sup>b</sup>
Céphalosporines de 2 <sup>e</sup> génération	Élevée	1,89 (1,45-2,46) <sup>a</sup>
Céphalosporines de 3e génération	Élevée	1,56 (1,15-2,12) <sup>b</sup>
Aminopénicillines	Élevée	
Pipéracilline – Tazobactam		2,62 (1,51-4,56) <sup>b</sup>
Ticarcilline - Clavulanate		1,83 (1,24-2,72) <sup>b</sup>
Tétracyclines	Peu élevée	
Macrolides	Peu élevée	1,65 (1,15-2,39) <sup>b</sup>
Clindamycine	Élevée	1,77 (1,06-2,96) <sup>b</sup>
Fluoroquinolones	Peu élevée	3,44 (2,65-4,47) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

**Tableau 5.** Études sur la relation entre l'utilisation des IPP et la survenue de DNCD en milieu hospitalier

<b>Dial et al[3]</b>	
Cohorte de 1187 patients d'une base de données de pharmacie d'un hôpital (unités médicales et chirurgicales) 94 cas et 94 témoins provenant de 2 hôpitaux (unités médicales et chirurgicales)	
Critères d'inclusion	Prescription d'antibiotiques sur une période de 9 mois (2002). Cas : Tous les nouveaux patients consécutifs avec au moins une épisode de diarrhée et un résultat positif à <i>C. difficile</i> à l'intérieur de 1 mois suivant la date index d'admission. Contrôles : Patients de la base de données de la pharmacie ayant reçu un antibiotique pendant la période d'étude et ayant des caractéristiques semblables aux cas. Période de 9 mois (2002).
Résultats	Incidence de DNCD : 6,8%; RR (IC 95%) IPP-DNCD : 2,1 (1,4-3,4) RC (IC 95%) IPP-DNCD : 3,1 (1,7-5,6); RC (IC 95%) IPP-DNCD > 6 mois : 6,9 (2,3-20,8)
Limites	Utilisation de données limitées (unité, nombre et type d'antibiotiques, classe de médicaments contre l'hyperacidité). Pas de contrôle pour l'usage du tube NG. Mélange d'unités différentes. L'usage de IPP est étudiée dans les mois précédents. Pas de respect des mécanismes physiopathologiques. Le IPP utilisé dans les 2 hôpitaux n'était pas le même. Les cas et les contrôles avaient une durée de séjour différente. Pas de contrôle pour l'usage du tube NG. Mélange d'unités différentes. L'usage de IPP est étudié dans les mois précédents. Pas de respect des mécanismes physiopathologiques.
<b>Cunningham et al[4]</b>	
160 cas et 160 témoins provenant d'un hôpital (unités médicales et chirurgicales)	
Critères d'inclusion	Cas : Résultat positif à la toxine de <i>C. difficile</i> , sans maladie inflammatoire de l'intestin, données disponibles. Contrôles : Patients du même hôpital apparié par sexe, âge, mois d'admission, médecin à l'admission et code diagnostique. Période de 1 an (1999).
Résultats	RC (IC 95%) IPP-DNCD : 2,5 (1,5-4,2)
Limites	Pas de contrôle pour l'usage du tube NG. Mélange d'unités différentes. Autres facteurs de risques non spécifiés. L'usage de IPP est étudiée dans les 8 semaines précédentes. Pas de respect des mécanismes physiopathologiques.

**Tableau 5.** Études sur la relation entre l'utilisation des IPP et la survenue de DNCD en milieu hospitalier (suite)

<b>Shah et al[5]</b> 126 cas et 126 témoins provenant d'un hôpital (unités de médecine interne et gériatrie)	
Critères d'inclusion	Cas : >65 ans, diarrhée après admission, résultat positif au test de selles à <i>C. difficile</i> , nouveaux cas seulement. Contrôles : Cas consécutifs de résultats négatifs à <i>C. difficile</i> appariés à l'âge et à la période d'admission. Période de 1 an (1999).
Résultats	RC (p< 0,35) : 0,96
Limites	Sujets âgés seulement. Durée de séjour et nombre d'antibiotique non considéré. Résultats non significatifs. L'usage de IPP est étudié dans les 16 semaines précédentes. Pas de respect des mécanismes physiopathologiques.
<b>Hildebrand et al [6]</b> 83 cas et 83 témoins provenant d'un hôpital (toutes unités)	
Critères d'inclusion	Patients adultes hospitalisés pendant la période d'étude Prescription d'antibiotiques sur une période de 5 mois (2002-2003). Pas de DNCD depuis 30 jours Pas de diarrhée avant le traitement antibiotique Cas : Tous les patients avec au moins une épisode de diarrhée et un résultat positif à <i>C. difficile</i> à l'intérieur de 1 mois suivant la date index d'admission. Contrôles : Patients ayant reçu un antibiotique pendant la période d'étude et DNCD négatif. Période de 5 mois (2002-03) Appariement sur l'âge, le type de traitement antibiotique, période d'hospitalisation, unité et étage.
Résultats	RC (IC 95%) IPP-DNCD : 1,55 (0,838-2,852)
Limites	Pas de contrôle pour l'usage du tube NG. Mélange d'unités différentes. Pas de respect des mécanismes physiopathologiques. Résultats non significatifs.

**Tableau 6. Antibiotiques à risque élevé****1.  $\beta$ -lactames****• Céphalosporines**1<sup>ère</sup> génération

Céfazoline sodique

Céphalexine

2<sup>e</sup> génération

Céfuroxime axétil / Céforoxime sodique

3<sup>e</sup> génération

Ceftazidime pentahydratée

Ceftriaxone sodique

Céfotaxime sodique

**• Pénicillines**Spectre moyenAminopénicillines

Ampicilline / Trihydrate d'Ampicilline / Ampicilline sodique

Amoxicilline

Large spectre

Trihydrate d'Amoxicilline – Clavulanate de potassium

Spectre plus large

Méropenem

Pénicillines antipseudomonales

Pipéracilline - Tazobactam

Ticarilline disodique - Clavulanate de potassium



**Tableau 6. Antibiotiques à risque élevé (suite)****2. Tétracyclines**

Hyclate de Doxycycline

**3. Nitroimidazoles**

Métronidazole

**4. Macrolides**

Dihydrate d'Azithromycine

Clarithromycine

Lactobionate d'Érythromycine / Estolate d'Érythromycine / Stéarate d'Érythromycine /

Éthylsuccinate d'Érythromycine + Acétylsulfisoxazole

**5. Clindamycine**

Chlorhydrate de palmitate de Clindamycine / Chlorhydrate de Clindamycine /

Phosphate de Clindamycine

**6. Fluoroquinolones****• Respiratoires**

Lévofoxacine

**• Autres**

Ciprofloxacine

**Tableau 7. Antibiotiques à faible risque****1. Aminosides**

Sulfate d'Amikacine

Sulfate de Gentamycine

**2. Glycopeptides**

Chlorhydrate de Vancomycine

**3.  $\beta$ -lactames****• Pénicillines**Spectre étroitPénicillines résistantes au pénicillinase

Cloxacilline sodique

Pénicillines sensibles aux pénicillinases

Pénicilline G benzathinique / Pénicilline G sodique

Pénicilline V / Pénicilline V benzathinique / Pénicilline V potassique

**4. Streptogramines**

Quinupristine/dalfopristine

**Tableau 8. Antinéoplasiques et immunosuppresseurs[6]****1. Antinéoplasiques****• Agents alkylants**

Cyclophosphamide

**• Anti-métabolites**

Cytarabine

Méthotrexate

**• Agents antimitotiques**

Vincristine

**2. Immunosuppresseurs**

Azathioprine

Cyclosporine

Méthylprednisolone

Mycophénate mofétil

Prednisone

