



Surveillance des infections à *Clostridium difficile* dans les hôpitaux belges

Protocole V 6.0

Juillet 2017

INTRODUCTION	3
DIFFERENCES ENTRE LES PROTOCOLES DE SURVEILLANCE BELGE ET EUROPEEN	4
OBJECTIFS DE LA SURVEILLANCE EN BELGIQUE	5
DÉFINITIONS	6
PARTICIPATION À LA SURVEILLANCE / DONNÉES À RÉCOLTER	8
FORMULAIRE H: DONNÉES DE L'HÔPITAL POUR LA PÉRIODE DE SURVEILLANCE	10
FORMULAIRE C: DONNÉES POUR CHAQUE CAS D'INFECTION À <i>C. DIFFICILE</i> (ICD)	11
RÉFÉRENCES	13

Abbreviations

ECDC	European Centre for Diseases Control
EIA	Enzyme immunoassay
GDH	Glutamate dehydrogenase
HD	Health Data
ICD	Infection à <i>Clostridium difficile</i> infection
NAAT	Nucleic acid amplification test
PCR	Polymerase chain reaction
TcdA	<i>Clostridium difficile</i> toxin A
TcdB	<i>Clostridium difficile</i> toxin B
Toxin A/B EIA	Enzyme immunoassay pour les toxines A and B

Personnes de contact

Institut Scientifique de Santé Publique DO Santé Publique et surveillance Unité Infections liées aux soins et antibiorésistance Rue J Wystman 15 1050 Bruxelles	Els Duysburgh, MD, PhD Tél : 02/642 57 44 els.duysburgh@wiv-isp.be
Laboratoire national de référence pour <i>C. difficile</i> U.Z. St-Luc 5490 - Microbiologie 54, Avenue Hippocrate 1200 Bruxelles	Prof. M. Delmée & M. J. Van Broeck Tél. : 02/764 54 90 nrc-microbiology@uclouvain.be

Introduction

Surveillance et épidémiologie des infections à *C. difficile* en Belgique

Dans le contexte d'incidence croissante des infections à *Clostridium difficile* (ICD) et de l'émergence de souches hypervirulentes, la Belgian Infection Control Society (BICS) en collaboration avec l'Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP) a mis en place en 2006 une surveillance nationale dans les hôpitaux. Jusqu'en 2014, la participation à cette surveillance a été obligatoire pour un semestre (6 mois) par an pour tous les hôpitaux généraux, hors les hôpitaux et services Sp et G isolés de moins de 150 lits, les hôpitaux et services Sp soins palliatifs et les unités de traitement de grands brûlés.

Depuis 2015, la participation spécifique à ce protocole n'est plus obligatoire. Il y a cependant obligation de participer à au moins un des quatre programmes de surveillance suivants: infections à *C. difficile*, entérocoques résistants à la vancomycine, pneumonies et bactériémies dans les unités de soins intensifs, infections du site opératoire.¹

Il y a environ 4000 cas d'ICD par an dans les hôpitaux belges (données des résumés cliniques minima - 2013). Selon les données de surveillance, 60% des épisodes d'ICD à l'hôpital se déclarent après l'admission (épisodes associés à l'hôpital), pour ces derniers l'incidence était de 1.61/ 10000 journées d'hospitalisation en 2015, avec d'importantes variations entre les hôpitaux. Plus de 200 ribotypes différents ont été identifiés en 2015, illustrant la multiplicité des sources de transmission. Le ribotype hypervirulent 027 est en nette diminution en comparaison des premières années de la surveillance en Belgique.²

Toutes les informations relatives à la surveillance des infections à *C. difficile* en Belgique sont disponibles sur le site : http://www.nsih.be/surv_cdif/deelname_fr.asp

Protocoles de surveillance belge et européen

En 2015, l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) a publié un protocole de surveillance dans le but d'harmoniser les méthodes de surveillance des infections à *C. difficile* au niveau européen.³ Ce protocole propose 3 options de surveillance : « minimale » « légère » et « approfondie ». Le protocole de surveillance d'usage en Belgique est globalement comparable au protocole « approfondi » de l'ECDC (récolte de données pour chaque épisode d'ICD, données de dénominateur agrégées, volet microbiologique). Lors de sa réunion annuelle en juin 2016, le groupe de travail ICD a avalisé certaines modifications en ligne avec les recommandations de l'ECDC, mais en a refusé d'autres. **Le protocole détaillé dans ce document est l'adaptation au protocole européen du protocole belge.**

Enfin, différents changements sont également liés au développement de la plateforme informatique HealthData (HD), dont le but est d'harmoniser les différentes collectes de données en Belgique.

Différences entre les protocoles de surveillance belge et européen

Différences entre le nouveau (V6.0) et l'ancien protocole belge (V5, octobre 2014) :

- Suivant les recommandations du protocole ECDC :
 - Ajout de nouvelles variables : par période de surveillance, données concernant l'algorithme diagnostique utilisé par l'hôpital.
 - Modification des définitions :
 - Récurrence : épisode d'ICD survenant après la fin du traitement, et **plus de 2 semaines** et moins de 8 semaines après le début de l'épisode précédent
 - Diarrhée : abandon du critère « 3 selles liquides par jour », qui est difficile à confirmer.
- Différences liées à la nouvelle plateforme HealthData :
 - Les données de surveillance sont encodées pour chaque hôpital en fonction de son numéro INAMI. Les codes NSIH ne seront plus d'application pour cette nouvelle plateforme. Pour les hôpitaux dont le numéro INAMI correspond à plusieurs sites hospitaliers distincts, il est possible de choisir d'enregistrer par site, pour un ou plusieurs site(s) combinés, ou encore pour l'ensemble de l'entité fusionnée. Cependant, ce choix s'applique à **l'ensemble des surveillances** (y compris le module « dénominateur ») et est valable (sans modification possible) **pour toute l'année en cours**.
 - Diverses variables en principe pouvant être extraites automatiquement font partie du « set » standard pour tous les registres utilisant la plateforme HD et existent à des fins purement locales (ex : le nom et l'adresse du patient). Ce nouvel outil est prévu pour maximiser les possibilités d'extraction automatique et minimiser la charge de travail. Cependant cela dépendra des possibilités techniques au niveau de chaque hôpital. Ces variables ne sont jamais exportées et ne doivent pas être ajoutées manuellement à moins que l'équipe d'hygiène n'y voie une utilité.
 - Toutes les variables communes à plusieurs surveillances (par exemple, dénominateurs) ne seront encodées qu'une seule fois pour l'ensemble des surveillances.

Différences entre le nouveau protocole belge et le protocole ECDC v2.3

- La comparaison des incidences entre hôpitaux (benchmarking) n'est pas un objectif prioritaire en Belgique
- ECDC recommande une période minimale de surveillance de 3 mois par an. En Belgique, la période minimale reste 6 mois.
- ECDC recommande le ribotypage de 10 souches (max) consécutives de *C. difficile* par hôpital et par période de surveillance. En Belgique cela reste 5 souches.
- Le score Mc Cabe (sévérité de la maladie sous-jacente) n'est pas récolté

Objectifs de la surveillance en Belgique

L'objectif de ce protocole est de garantir la standardisation des définitions et de la récolte des données, pour les différents hôpitaux qui participent à la surveillance belge des ICD.

Les objectifs de la surveillance sont :

a. Au niveau de l'hôpital:

Mesurer et suivre l'incidence dans le temps (par exemple pour le suivi de l'effet de la mise en place des recommandations)

Volet microbiologique: identifier les caractéristiques génotypiques des souches isolées de *C.difficile* par la collaboration avec le laboratoire national de référence (toxine binaire, délétion de tcdC, ribotypage)

b. Au niveau national :

Suivre l'incidence nationale des ICD

Suivre la gravité clinique des ICD

Volet microbiologique: caractériser les souches de *C. difficile* isolées dans les hôpitaux belges et documenter l'évolution des souches circulantes.

Définitions

Infection à *C. difficile*

Un cas d'ICD doit répondre à **au moins un** des critères suivants :

- 1) Selles diarrhéiques ou mégacolon toxique ET une analyse de laboratoire positive pour *C. difficile* toxine A et/ou B dans les selles ou une souche produisant des toxines identifiée dans les selles, par culture ou une autre méthode
- 2) Colite pseudomembraneuse observée par rectocolonoscopie du tractus gastro-intestinal inférieur;
- 3) Caractéristiques histopathologiques d'infection par *C. difficile* dans le côlon (avec ou sans diarrhée), sur un échantillon obtenu par biopsie lors d'une endoscopie, d'une colectomie ou à l'autopsie.

Cette définition exclut :

1. toute diarrhée d'autres causes connues (telles que diagnostiquées par le médecin traitant)
2. les patients **asymptomatiques**
 - qui ont une culture de selles positive de *C. difficile* produisant des toxines
 - qui ont une analyse positive pour les toxines A et/ou B de *C. difficile*

NB : Il est connu que beaucoup d'enfants sont colonisés de manière asymptomatique par *C. difficile*.

Sauf très forte suspicion clinique que la diarrhée est bien due à l'ICD, la détection de *C. difficile* chez un enfant de moins de 2 ans ne justifie pas de considérer ce cas comme ICD.

Cas récurrent d'ICD

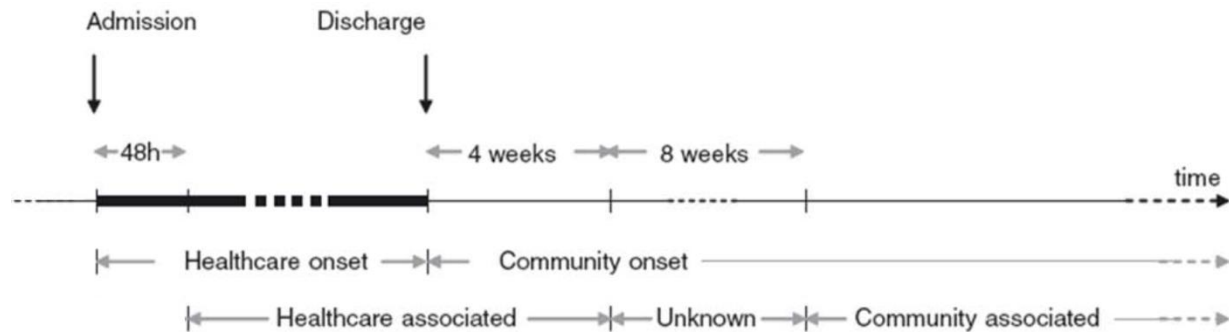
Dans la pratique il n'est pas possible de faire la différence entre une rechute avec la même souche, et une réinfection avec une souche différente. Le terme « récurrence » couvre les 2 possibilités.

Un cas récurrent d'ICD est un épisode répondant à la définition de cas d'ICD (selles diarrhéiques, test positif), survenant chez un patient **plus de 2 semaines et moins de 8 semaines** après le début d'un autre épisode (traité) d'ICD. Le traitement de l'épisode précédent doit avoir été terminé, avec résolution des symptômes, avant le retour de la diarrhée.

Les cas récurrents font l'objet d'un nouvel enregistrement dans le système de surveillance.

Origine du cas

Le début (*onset*) de l'épisode peut avoir lieu soit dans une institution de soins (*healthcare onset*), soit dans la communauté (*community onset*).



(Source : ECDC)

En fonction de la relation entre date de début des symptômes, et contact avec une institution de soin, on suppose l'origine du cas :

Cas associé à une institution de soin (*healthcare associated*) pour les épisodes avec début des symptômes

- 2 jours ou plus après admission dans une institution de soin (hôpital déclarant, ou autre)
- OU**
- endéans 4 semaines suivant la sortie d'une institution de soins (hôpital déclarant, ou autre)

Cas associé à la communauté (*community associated*) : début des symptômes

- en dehors d'une institution de soins (ou le jour, ou le lendemain de l'admission)
- ET**
- pas d'admission dans une institution de soins dans les 12 semaines précédentes

Origine Indéterminée : pour les épisodes qui ne sont ni associés à une institution de soin, ni à la communauté, (cad avec début des symptômes plus de 4 semaines et moins de 12 semaines après sortie de l'hôpital)

Participation à la surveillance / données à récolter

Participation au protocole de surveillance

La participation au protocole de surveillance implique

- La participation pendant **au moins** un semestre complet (janvier-juin et/ou juillet-décembre).
- L'encodage de certaines données au niveau de l'hôpital (voir forme H)
- L'encodage pour cette période d'un enregistrement pour chaque cas d' ICD répondant aux critères d'inclusion (voir forme C, *case-based*)
- L'envoi de (maximum) 5 souches au laboratoire national de référence.
- L'encodage des dénominateurs correspondant.

Critères d'inclusion des cas

Les données des cas (un enregistrement = une ICD) sont récoltées pour tous les patients hospitalisés qui répondent à la définition de cas d'ICD, et présentent les critères d'inclusion suivants :

- Pour les patients dont le début des symptômes est survenu à l'hôpital : la date de début des symptômes de l'ICD se trouve dans la période de surveillance (même si le patient a été admis avant le début de la période de surveillance)
- Pour les patients admis à l'hôpital avec des signes et symptômes d'ICD : la date d'hospitalisation se trouve dans la période de surveillance (même si le début des symptômes a eu lieu avant la période de surveillance).

Ceci vaut également pour les cas récurrents. Un cas récurrent doit faire l'objet d'un nouvel enregistrement.

NB. Les patients en hospitalisation de jour ou les patients ambulants (dialysés, par exemple) affectés par une ICD peuvent aussi être inclus dans la surveillance pour ce qui concerne les données d'infection. Ces patients ne peuvent néanmoins pas être inclus dans les données dénominateurs. Ils ne seront pas non plus inclus dans les analyses des incidences des ICD.

Envoi de souches au laboratoire national de référence

La participation au protocole de surveillance des ICD implique **obligatoirement** la mise en culture pour chaque période (semestre) de surveillance de 5 (maximum) ICD consécutives. Les souches seront envoyées au laboratoire de référence, accompagnées d'un print-out de l'encodage du cas (formulaire d'enregistrement) dans le système de surveillance épidémiologique (ceci afin de disposer du code unique pour le laboratoire de référence attribué automatiquement lors de l'encodage). Il n'est pas nécessaire que l'enregistrement du cas soit complet (par exemple, on peut demander le typage avant de connaître l'évolution du patient), mais le formulaire doit comprendre au minimum les données du

patient (numéro d'enregistrement, code automatique du laboratoire de référence), date de naissance, âge, sexe, data d'hospitalisation, date de l'épisode).

NB : il est inutile de surcharger le laboratoire de référence avec plus de souches par semestre. Les hôpitaux qui souhaitent envoyer plus de souches doivent en discuter au cas par cas avec le laboratoire de référence.

Dénominateurs

Ces données sont communes à toutes les surveillances et font l'objet d'un module à part. Pour rappel :

- Nombre d'admissions et nombre de journées d'hospitalisation, par mois, pour tout l'hôpital, c'est-à-dire tous les services hospitaliers aigus (inclus les services de psychiatrie aiguës, les services Sp de l'hôpital déclarant et les services de gériatrie).
- Les hospitalisations de jour sont exclues des dénominateurs.
- Les données de dénominateur doivent concerner les mêmes patients que les données de numérateur.
- ATTENTION : lorsque le numéro INAMI correspond à plusieurs sites hospitaliers distincts, et que un ou plusieurs sites au sein de la fusion ne sont pas des sites aigus, l'équipe d'hygiène a le choix d'inclure ou non ces sites dans la surveillance. Ce choix s'applique à toutes les surveillances utilisant ces dénominateurs. (MRSA, SEP...) L'encodage des cas doit correspondre à l'encodage des dénominateurs. Si l'encodage se fait au niveau de l'entité fusionnée, les transferts entre sites ne constituent pas de nouvelles admissions.

Formulaire H: données de l'hôpital pour la période de surveillance

Code hôpital/site	Période : o Janvier-Juin	o Juillet-Décembre	Année __ __
Nombre d'échantillons de selles testés pour ICD	__	__	__
Algorithme utilisé pour >80% des échantillons testés pour <i>C. difficile</i>			
<input type="radio"/> Screening avec NAAT, confirmation avec toxine A/B EIA <input type="radio"/> Screening avec GDH ET toxine A/B EIA, confirmation optionnelle avec PCR ou culture toxigénique <input type="radio"/> Screening avec GDH EIA, confirmation avec toxine A/B EIA, seconde confirmation optionnelle avec NAAT ou culture toxigénique <input type="radio"/> Screening avec GDH, confirmation avec NAAT <input type="radio"/> Screening avec GDH, confirmation avec culture toxigénique <input type="radio"/> Screening avec détection de toxine, confirmation avec NAAT ou culture toxigénique <input type="radio"/> Uniquement NAAT <input type="radio"/> Uniquement culture toxigénique <input type="radio"/> Uniquement EIA pour toxines <input type="radio"/> Uniquement assay de cytotoxicité sur selles <input type="radio"/> Autre, spécifier : _____			

Code hôpital: code INAMI. S'y ajoute éventuellement un code du site pour les entités constituées de plusieurs sites, si le choix est fait d'un encodage par site (ou une combinaison de sites).

Nombre d'échantillons de selles testés pour ICD: nombre de tests facturés à l'INAMI pour la période de surveillance. Code 549861 "recherche de *C.difficile* toxinogène dans les selles de patients hospitalisés".

Algorithme utilisé pour >80% des échantillons testés pour *C. difficile* :

Tests de laboratoire utilisés sur des échantillons de selle pour identifier la présence de *C. difficile* toxinogène, soit seuls, soit comme une combinaison de tests de dépistage (screening) et de tests de confirmation. Si aucune des propositions ne représente exactement l'algorithme utilisé, choisir celui qui s'en approche le plus. Si plusieurs algorithmes différents sont utilisés, indiquer celui utilisé chez au moins 80% des patients. Les tests utilisés pour le screening / diagnostic des ICD ont des caractéristiques différentes en termes de sensibilité, spécificité, charge de travail et coût. En principe, ces tests sont toujours combinés pour arriver à un diagnostic d'ICD.

- Toxine A/B EIA:** Enzyme immunoassays (EIA), incluant enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Testent pour les toxines A et B dans les échantillons de selle et dans les cultures.
- GDH EIA :** Enzyme immunoassays (EIA), incluant enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Testent pour la Glutamate dehydrogenase (GDH) dans les échantillons de selle et dans les cultures
- NAAT:** Nucleic acid amplification tests. (PCR). Testent pour le gène de la toxine.
- Assay de cytotoxicité :** Démonstration que le surnatant de l'échantillon de selles tue une monocouche de cellules en l'absence d'anticorps neutralisants la toxine de *C. difficile*
- Culture toxigénique :** Démonstration qu'une culture de *C. difficile* est capable de produire des toxines in vitro, par exemple par assay de cytotoxicité, Toxin A/B EIA ou NAAT sur colonies
- Détection de toxine :** Détection de toxines sur des échantillons de selle ou cultures, p.ex toxin A/B EIA ou assay de toxicité cellulaire

Formulaire C: données pour chaque cas d'infection à *C. difficile* (ICD)

Patient				
Numéro de registre national du patient*	_____ . _____ . _____ - _____ . _____			
Numéro de patient interne [†]	_____			
Date de naissance	_____ / _____ / _____			
Sexe*	<input type="checkbox"/> Homme	<input type="checkbox"/> Femme	<input type="checkbox"/> Inconnu	
Nom / prénom / résidence / patient décédé [†]				
Séjour				
Code unique d'hospitalisation [†]	_____			
Date d'hospitalisation*	_____ / _____ / _____			
Date d'admission dans le service où l'ICD a débuté <i>si différente de date d'hospitalisation</i>	_____ / _____ / _____			
ID du service où l'ICD a débuté	_____			
Spécialité du service où l'ICD a débuté	_____			
Date sortie de l'hôpital ou fin de suivi	_____ / _____ / _____			
Infection				
Symptômes (diarrhée) présents à l'admission*	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu	
Date de début de la diarrhée/ des symptômes <i>uniquement si début à l'hôpital.</i>				
_____ / _____ / _____				
Cas récurrent	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu	
Origine du cas présumée*	<input type="checkbox"/> Communauté <input type="checkbox"/> Institution de soins aigus <input type="checkbox"/> Institution de soins chroniques <input type="checkbox"/> Autre institution (ex : patient ambulatoire) <input type="checkbox"/> Origine indéterminée <input type="checkbox"/> Origine inconnue			
ICD compliquée*	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu	
Evolution du patient*	<input type="checkbox"/> Sorti de l'hôpital vivant <input type="checkbox"/> Vivant, fin de suivi <input type="checkbox"/> Décès, l'ICD ayant certainement contribué au décès <input type="checkbox"/> Décès, l'ICD ayant peut-être contribué au décès <input type="checkbox"/> Décès, sans relation avec l'ICD <input type="checkbox"/> Décès, association avec l'ICD inconnue <input type="checkbox"/> Inconnu			
Laboratoire				
Date d'échantillonnage	_____ / _____ / _____			
Résultats des tests				
GDH*	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> Neg	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Inconnu
EIA – toxines sur selles*	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> Neg	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Inconnu
NAAT (PCR) sur selles*	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> Neg	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Inconnu
Culture*	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> Neg	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Inconnu
EIA – toxines sur culture*	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> Neg	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Inconnu
Souche envoyée au labo. de référence	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu	

* champs obligatoires [†] uniquement si utile pour usage interne. Format dates : jj/mm/yy

Notes explicatives

No de registre national : identifiant unique (nn.nn.nn-*nnn*.nn). Se trouve au dos de la carte d'identité du patient et commence par année de naissance (yy) / mois (mm) / jour (jj). Si le numéro n'est pas connu, ou si le patient n'en dispose pas: un numéro d'identification unique est généré sur base du nom, prénom, date de naissance, et sexe. Dans ce cas, ces 4 champs sont donc requis.

Date de naissance : si un no de registre national a été encodé, la date de naissance est extraite automatiquement.

Nom / prénom / Lieu de résidence / Décédé : ces champs sont remplis automatiquement en cas de lien informatisé avec le registre national. Ne remplir manuellement que si utiles pour usage interne. Ces informations ne sont jamais transmises à l'ISP.

Numéro de patient, code unique d'hospitalisation: ne remplir que si utiles pour usage interne

ID du service où l'ICD a débuté : code interne propre à l'hôpital

Spécialité du service où l'ICD a débuté : menu déroulant - classification *SNOMED*

Date sortie de l'hôpital ou fin de suivi : date sortie vivant, ou décédé. La date de fin de suivi correspond à un mois après la fin de la période de surveillance pour les patients encore à l'hôpital à cette date.

Cas récurrent : Oui si cet épisode d'ICD (retour de selles diarrhéiques et test positif après la fin du traitement) survient plus de 2 semaines, et moins de 8 semaines, après le début d'un épisode antérieur.

Origine du cas présumée :

- *Institution de soins (aigus ou chroniques) si début des symptômes plus de 2 jours après admission dans cette institution, OU endéans 4 semaines de la sortie de cette institution.*
- *Autre institution ex : patient ambulatoire, dialysé, ou ayant des contacts réguliers avec une institution de soins.*
- *Communauté : un cas avec début des symptômes en dehors d'une institution de soin, chez un patient n'ayant pas été admis dans une institution de soin dans les 12 semaines précédentes.*
- *Origine indéterminée : dans le cas d'un patient sorti de l'hôpital entre 4 et 12 semaines avant le début des symptômes.*
- *Origine inconnue : informations insuffisantes pour répondre à cette question*

Evolution compliquée de l'ICD : oui si l'ICD a une ou plusieurs des conséquence(s) suivantes(s) :

- *Admission dans une institution de soin pour le traitement d'un ICD qui a débuté dans la communauté*
- *Admission dans une unité de soins intensifs pour le traitement de l'ICD ou ses complications (ex: choc)*
- *Chirurgie (colectomie) pour mégacolon toxique, perforation ou colite réfractaire*
- *Décès dans les 30 jours, si l'ICD est cause première, ou a contribué au décès*

Statut du patient à la sortie de l'hôpital ou à la fin de la période de suivi :

- *Vivant, fin de follow-up : le patient est encore à l'hôpital à la fin de la période de follow-up (un mois après la fin de la période de surveillance)*
- *Décès, l'ICD ayant certainement contribué au décès : si une relation causale entre l'ICD et le décès est établie*
- *Décès, l'ICD ayant peut-être contribué au décès : une relation causale entre l'ICD et le décès ne peut être établie, mais il est plausible que l'ICD a contribué au décès*
- *Décès, non liée à l'ICD : il est établi que la cause du décès n'est pas liée à l'ICD*
- *Décès, association avec l'ICD inconnue : en l'absence d'évidence que l'ICD a contribué au décès.*
- *Inconnu : évolution du patient inconnue*

Date d'échantillonnage : date du premier échantillon de selles positif

Références

1. C-2015/24034, Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad 27.01.2015Article 5, §2
<http://www.nsih.be/download/CDIF/Arrete%20Royal%202015.xps>
2. Valencia C, Lambert ML. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Belgium: Report 2016. (Résumé disponible en français, samenvatting in het Nederlands). 2016PHS-2015-028.
http://www.nsih.be/surv_cdif/results_nl.asp
3. European Center for Disease Prevention & Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections: Surveillance protocol version 2.1. Stockholm: ECDC, 2015Technical document.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1402