

Infections à *Clostridium difficile* : épidémiologie, diagnostic, prévention

Jeanne COUTURIER, Frédéric BARBUT

Laboratoire *Clostridium difficile* associé au CNR des bactéries anaérobies
Hôpital Saint Antoine, Paris XII
Université Paris Descartes



10 Octobre 2017 - Caen
17^{ème} journée de prévention des IAS



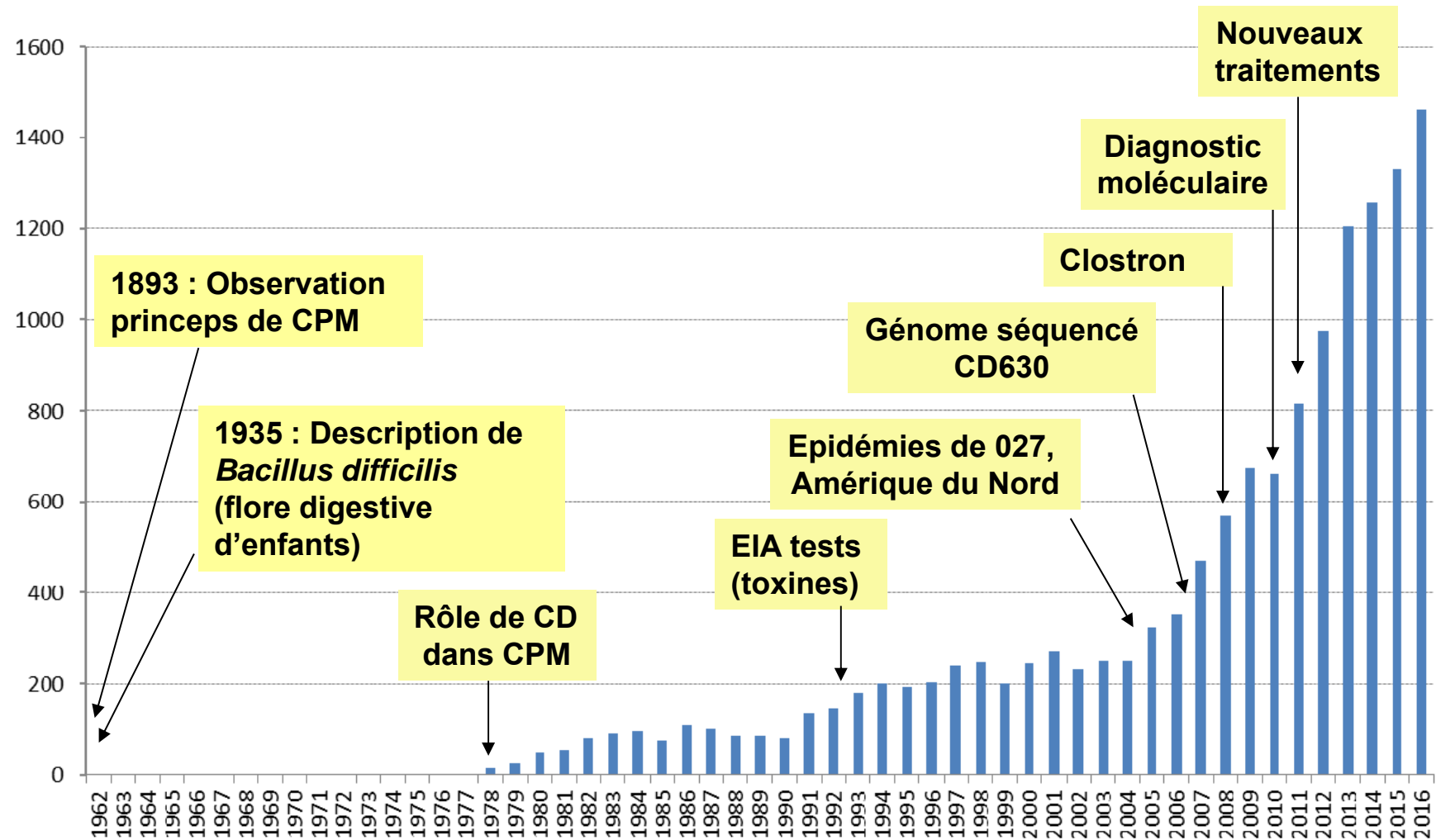


Conflits d'intérêt

- Invitation à un congrès par Astellas

Historique

(Web of science, request on September 2017, key word = «Clostridium difficile»)



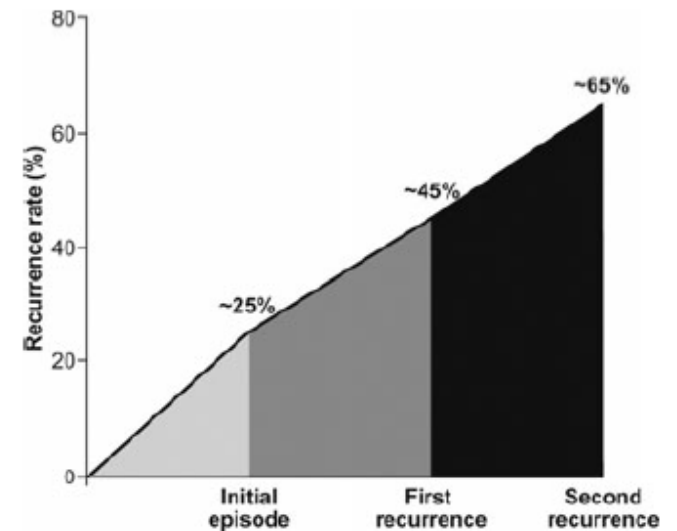
Microbiologie

- Bacille à Gram positif anaérobie strict
- **Spore** subterminale
- Aspect caractéristique des colonies
- Souches pathogènes = **toxino-gènes**
 - Toxine A = « entérotoxine » = TcdA
 - Toxine B = « cytotoxine » = TcdB



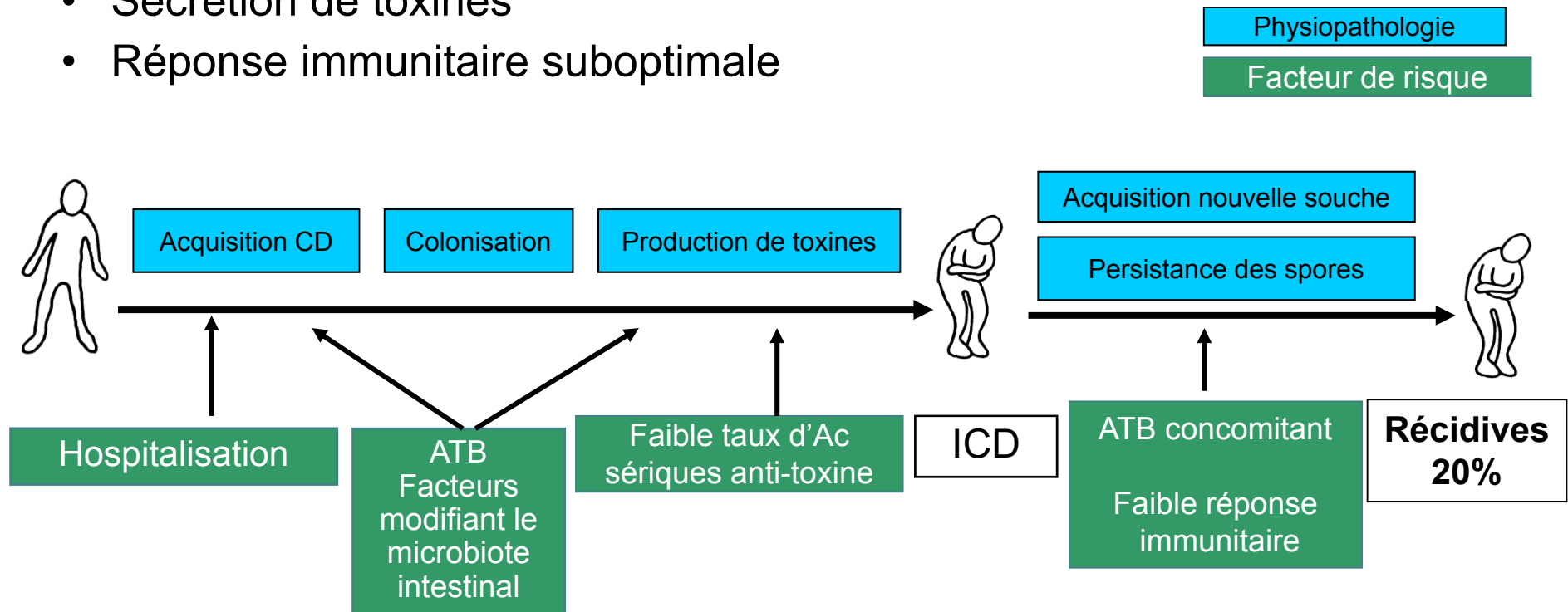
Clinique

- 10-25 % des diarrhées simples post-antibiotiques
- > 95 % des CPM
- 10 % des diarrhées nosocomiales
- 3 % de portage asymptomatique chez l'adulte
- Complications \approx 10 % : mégacôlon toxique, perforation digestive, choc septique
- Récidives : \approx 25 %



Physiopathologie

- Diminution de la résistance à la colonisation par *C. difficile* induite le plus souvent par l'antibiothérapie
- Acquisition d'une souche de *C. difficile*
- Sécrétion de toxines
- Réponse immunitaire suboptimale



Facteurs de risque d'ICD

Patient

- Age > 65 ans
- Co-morbidités (cancer, insuf. rénale, diabète,..)
- Immunodépression (hématologie, greffés..)
- ATCD d'ICD
- Faible taux d'Ac anti toxines
- F > H

Déséquilibre de flore

- ATB < 3 mois
- Chimiothérapie
- IPP
- Lavements, laxatifs...

Exposition à C. difficile

- Hospitalisations répétées, longs séjours
- Voisin de chambre contaminé
- Pression de colonisation
- Chambre précédemment occupée par un patient ICD+

Impact des diarrhées à *C. difficile*

- **Durée de séjour¹ :**
 - Diagnostic principal : 5-13,6 jours (**médiane 7 j**)
 - Diagnostic associé : + 2,7-21,3 jours (**médiane 7 j**)
- **Mortalité :**
 - 0,6-1,5% pour les diarrhées simples^{2,3}
 - 30-50% si mégacôlon ou perforation⁴
 - **Augmentation x 1,58 taux de mortalité** à 1 an chez patients ICD vs contrôles⁵
- **Coût :**
 - **Surcoût : 9 024 € par séjour (étude ECODIFF⁶)**
 - Diagnostic principal : €5,267 ± €3,645 (2014 ⁷)
 - Diagnostic associé : coût moyen additionnel €8,295 ± €17,163 (médiane, €4,797)

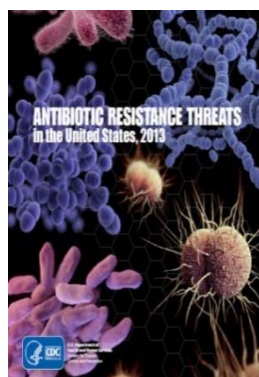
1. Gabriel L., JHI 2014
2. Olson, ICHE, 1994
3. Miller, ICHE 2002
4. Morris, Am J Surgery, 1990
5. Barbut *et al.*, JHI, 2017
6. Le Monnier *et al.*, JHI 2015
7. Leblanc, ICHE, 2017



Epidémiologie des ICD

Poids des ICD en Europe et aux Etats-Unis

• Etats-Unis



- 453 000 ICD/an¹
(IC 95% 397 100 – 508 500, HA et CO, HA ≥ 4 j, tous ES)
- 29 300 décès
- 1^{er} agent responsable d'IAS (12,5%)²
- Menace urgente (CDC)

• Europe



- 124 000 ICD/an
(IC 95% 61 000 – 285 000, HA=CDI ≥ 3 j, ES court séjour)
- Mortalité attribuable: 3%
(3 700 décès attrib./an)
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5,4%)³

¹Lessa , NEJM 2015, 372, 825; ² Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208

³<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

1995-2006 : l'ère des grandes épidémies

- Les ICD sont plus fréquentes
 - x 3 aux Etats-Unis depuis 1996
 - x 8 au Québec en 10 ans (1994-2004)

McDonald et al, EID 2006

- Les ICD sont plus sévères
 - Mortalité (4,7% en 1991 vs 13,8% en 2003)
 - Complications (7,1% vs 18,2%)

Pépin et al., CMAJ, 2004

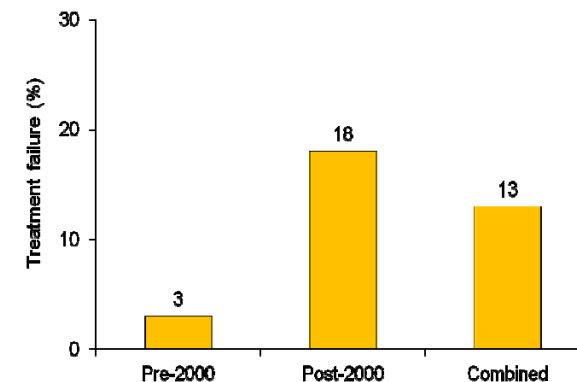
- Les ICD sont plus souvent réfractaires aux traitements standards
 - Echec du MTZ X 2.5
(9.6% en 2002 vs 25.7% en 2004)
 - Récidives x 2 chez les patients >65 ans
(28.9% vs 58.4%)

Musher DM et al., CID, 2005
Aslam Lancet Inf Dis, 2005

Table 1: Patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in the Estrie region of Quebec who died within 30 days after diagnosis or who had complicated CDAD, 1991–2003

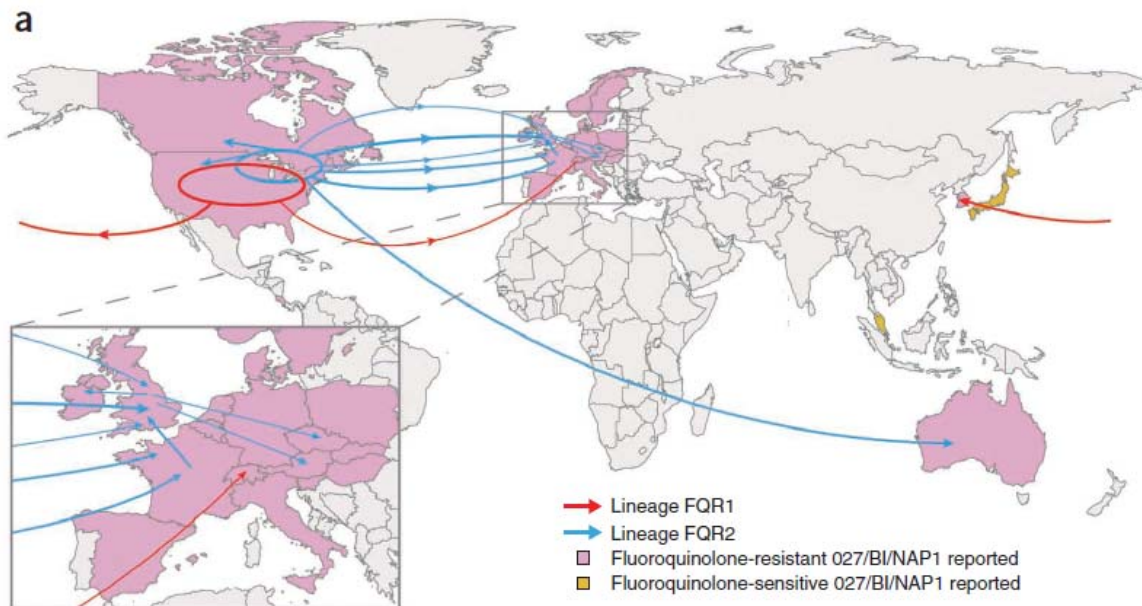
Period	No. of patients with CDAD*	No. (%) who died within 30 days after diagnosis	Adjusted OR (95% CI)†	No. (%) who had complicated CDAD‡	Adjusted OR (95% CI)†
1991–1992	169	8 (4.7)	1.0	12 (7.1)	1.0
1993–1994	217	11 (5.1)	1.7 (0.5–5.3)	14 (6.5)	1.0 (0.4–2.7)
1995–1996	215	13 (6.0)	1.6 (0.5–5.0)	17 (7.9)	0.9 (0.3–2.2)
1997–1998	192	11 (5.7)	1.1 (0.4–3.7)	13 (6.8)	0.6 (0.3–1.7)
1999–2000	248	19 (7.7)	1.5 (0.5–4.6)	28 (11.3)	1.2 (0.5–2.9)
2001–2002	244	21 (8.6)	1.6 (0.5–4.7)	29 (11.5)	1.1 (0.5–2.5)
2003	390	54 (13.8)	3.0 (1.1–8.4)	71 (18.2)	2.2 (1.0–4.9)
<i>p</i> value		< 0.001§	< 0.001¶	< 0.001§	0.001¶

Note: OR = odds ratio, CI = confidence interval.
 *Includes only patients for whom enough information was available to assess these outcomes.
 †Adjusted for age, sex, initial treatment, immune status, and tube feeding and surgery in the 2 months preceding diagnosis; 1991–1992 was used as the baseline period.
 ‡Presence of one or more of the following: megacolon, perforation, colectomy, shock requiring vasopressor therapy, death within 30 days after diagnosis.
 §*χ*² test for trend.
 ¶*χ*² test, comparing 2003 with all other years.



Clone épidémique 027

- Emergence et dissémination rapide d'un clone « hypervirulent » aux USA et Canada
 - NAP1 (PFGE) = BI (REA) = **027** (PCR-ribotypage)
 - Prédominant aux États-Unis (50%) et au Québec (80%)
 - Associé à des formes plus sévères d'ICD
 - Prédominant en Europe : 19 % en 2012-2013 vs 5 % en 2008



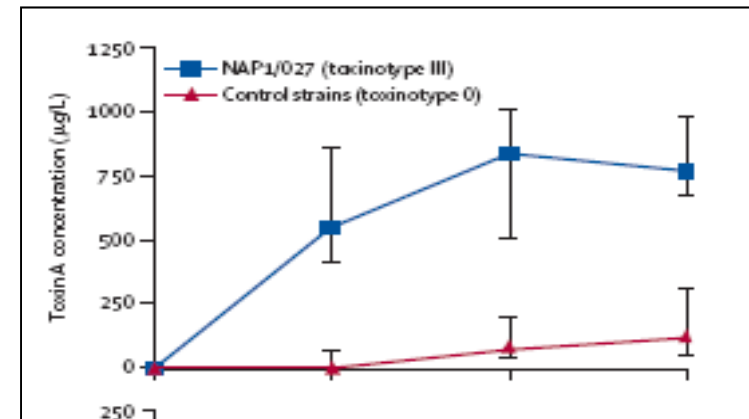
Loo V. *et al.*, NEJM, 2005
McDonald et I. NEJM 2005
Barbut F., CMI 2007
Davies K. et al. Eurosurv, 2016
Bauer et al. Lancet, 2011
He, M., Nature Genetics 2013, 45, 109

Caractéristiques du clone épidémique 027

- Sensible MTZ et VA / Résistant aux FQ
- Gène *tcdC* (régulateur négatif)
 - délétion non spécifique de 18 pb
 - délétion en position 117 (codon stop)
- Production accrue *in vitro* de toxines A et B

Warny M, Lancet 2005

- Production de toxine binaire
- Meilleure capacité à sporuler ? Merrigan M., J. Bact 2010
- Meilleure translocation de la toxine B ? Lanios JM, Plos Path 2010



ICD 027 en France

- *C. difficile* 027 a émergé en France à partir de 2006 principalement dans le Nord
- Contrôle de l'épidémie d'ICD 027 dans le Nord-Pas-de-Calais mais diffusion de la souche 027 sur l'ensemble du territoire métropolitain
- Prévalence < 5 % (ICD-RAISIN 2009, LuCID 2014-2015)
- Rester vigilant : épidémies récentes en PACA, en Bretagne

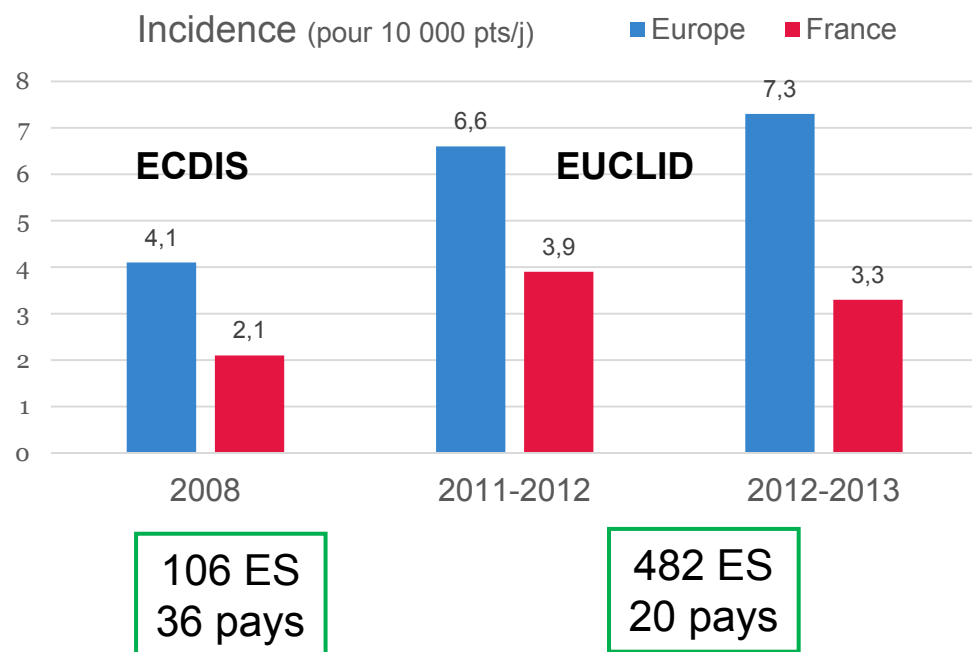
Eckert C *et al.* MMI 2013

Cassir N *et al.* ICHE 2016

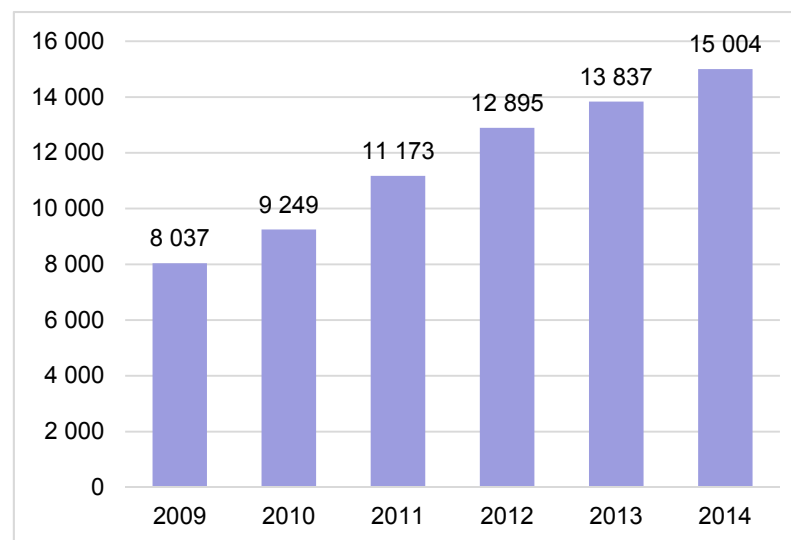
L'incidence des ICD continue d'augmenter

Europe^{1,2}: 4,1/10 000 pts-jours (2008, ECDIS) à 7,3/10 000 pts-jours (2012-2013, EUCLID)

France^{3,4}: 2,3/10 000 pts-jours (2009, ICD-RAISIN) à 3,6/10 000 pts-jours (2011-2012, EUCLID)



Evolution de l'incidence : France, PMSI 2009 - 2014



1. Bauer *et al* Lancet 2011
2. Davies *et al* Lancet 2014
3. Barbut *et al* Presse med 2015
4. Eckert *et al* MMI 2013

Pourquoi cette augmentation ?

- Vieillessement de la population
- Amélioration diagnostique
 - Sensibilisation des cliniciens
 - Techniques et algorithmes
- 027 : Augmentation de la pression de sélection (fluoroquinolones)
Pepin J, CID 2005, 41, 1254-60;
Goorhuis A., CID, 2007, 45, 695-703
Biller P. et al., ICHE 2006, 28, 198, 201
Kazakova SV, Arch Int Med 2006, 166, 2518-2524
- 027 : Plus grande capacité de sporulation ? Meilleure adaptation à l'environnement ?
Wilcox et al., JHI, 2003, 54, 109-114
Fawley et al., ICHE 2007; 28; 920-925

Enquêtes de prévalence des IAS

	Etats-Unis (2010)	Europe (2012)	France (2012)
Nb ES	183	1149	1938
Prévalence IAS	4.0%	6.0%	5.1%
Infections gastro-intestinales (%)	17.1% (3 ^{ème} rang)	7.7% (5 ^{ème} rang)	4.3% (7 ^{ème} rang)
dont <i>C. difficile</i>	70,9%	48%	43.5 %
Fréquence de <i>C. difficile</i> parmi les germe responsables d'IN	12.1% (1 ^{er} rang)	5.4% (8 ^{ème} rang)	2.7% (9 ^{ème} rang)

Et en 2017 ? ...

Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208

<http://www.invs.sante.fr/content>

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

Tendances évolutives

- **Emergence de nouveaux clones : 027 mais aussi 078/126** (formes sévères, communautaires, adultes jeunes), **176, 244...** Goorhuis *et al.*, CID 2008
- Le nombre de **cas communautaires est en progression**
 - **ECDIS 2008** (Europe) (509 ICD) : 20% communautaires Bauer *et al.*, Lancet 2011
 - **ICD-RAISIN 2009** (France) (1316 cas) : 28% communautaires Eckert *et al.* MMI 2013
 - Patients jeunes, sains (femmes en péripartum, enfants)
 - 24-54 % sans ATCD ATB CDC, MMWR 2005
- **Les ICD concernent le milieu vétérinaire**
 - Epidémies dans des élevages de porcelets, volailles, veaux ... Songer, JG., EID 2009
 - Isolement de CD dans les viandes, légumes, coquillages Gould, CID 2010

Prévalence de *C. difficile* en médecine générale : Etude COMMUNODIFF

Incidence pathogènes entériques

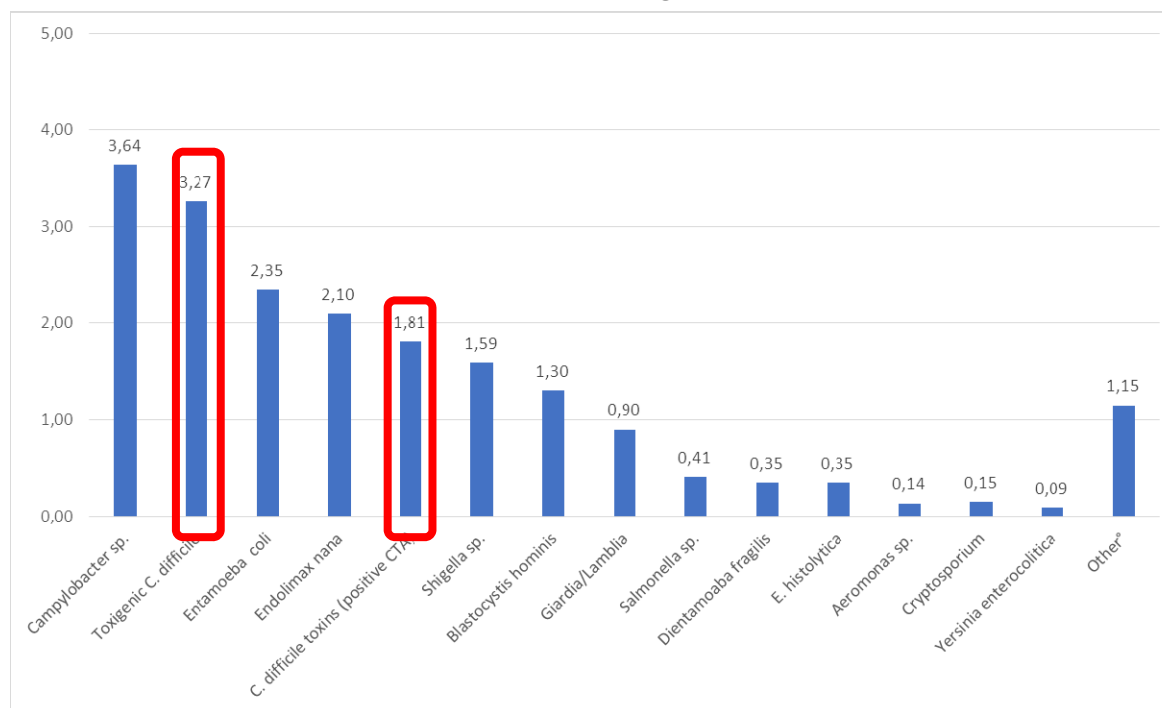
2541 patients

83 patients CT+

66 patients
CT+
≥ 3 ans

43 patients sans
hospitalisation <12
semaines

17 patients
sans ATB
et < 65 ans et sans
autre entéro-pathogène



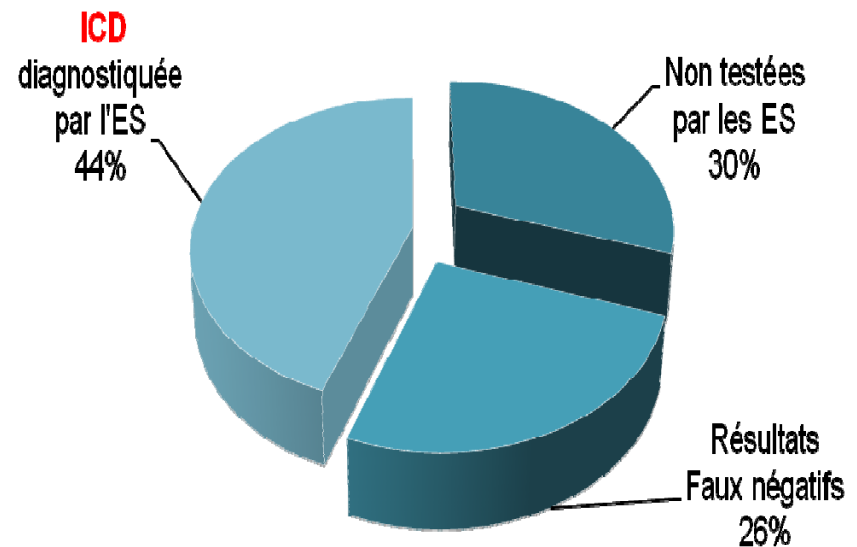
3,27 % de patients CT+
1,81 % de patients CTA +




Diagnostic des ICD

Le sous-diagnostic des ICD est majeur en France

- Etude EUCLID 2012/13 : prévalence de *C. difficile* dans toutes les selles diarrhéiques envoyées au laboratoire, indépendamment de la demande du clinicien
- Analyse de 651 selles (70 ES) par le CNR
- **9,7%** des échantillons positifs à *C. difficile* toxigène
- **55,6% des ICD NON diagnostiquées par l'ES**
 - **défaut de sensibilité** de la méthode de diagnostic (résultat faux négatif) (25.4%)
 - ou **manque de sensibilisation** des cliniciens (selles non testées) (30.2%)



Diagnostic des ICD

- **Définition** :“(i) un **tableau clinique compatible** avec une ICD et la mise en évidence microbiologique d’un ***C. difficile* producteur de toxines** dans les selles en l’absence d’autre cause évidente de diarrhée ou (ii) une **colite pseudomembraneuse**”¹
 - **Le diagnostic doit être rapide et fiable**
 - Prise en charge du patient
 - Prévention de la transmission nosocomiale
 - Précision des données épidémiologiques
 - **Critères de choix pour une méthode diagnostique:**
 - Spécificité
 - Sensibilité
 - Rapide
 - Peu coûteux
 - Simple
- 
- Aucune des méthodes actuelles ne satisfait tous ces critères**

Recommandations générales

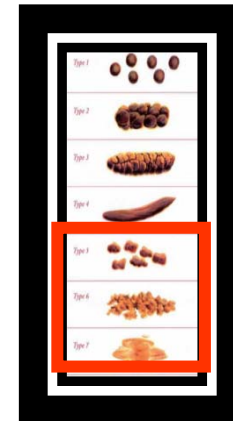
1- Tester uniquement les selles **diarrhéiques**

2- Ne pas tester les selles des enfants de **< 3 ans**

3- Ne pas **répéter** les tests

4- Ne pas réaliser de **contrôles microbiologiques** de guérison

5- Prélever les selles **avant de démarrer le traitement**



Diagnostic des ICD

2 méthodes de référence

Test de cytotoxicité des selles (CTA)



Toxine libre (toxine B et A)

Très spécifique

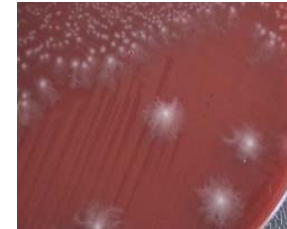
⇒ **signe la maladie**

moins sensible

CPM chez 11% de pts sans toxine libre (CTA-)³

CTA + chez seulement 48% de 56 patients ayant une CPM¹

Culture toxigénique (CT)



Souche toxigène

Très sensible

moins spécifique

⇒ **Colonisation ou infection?**

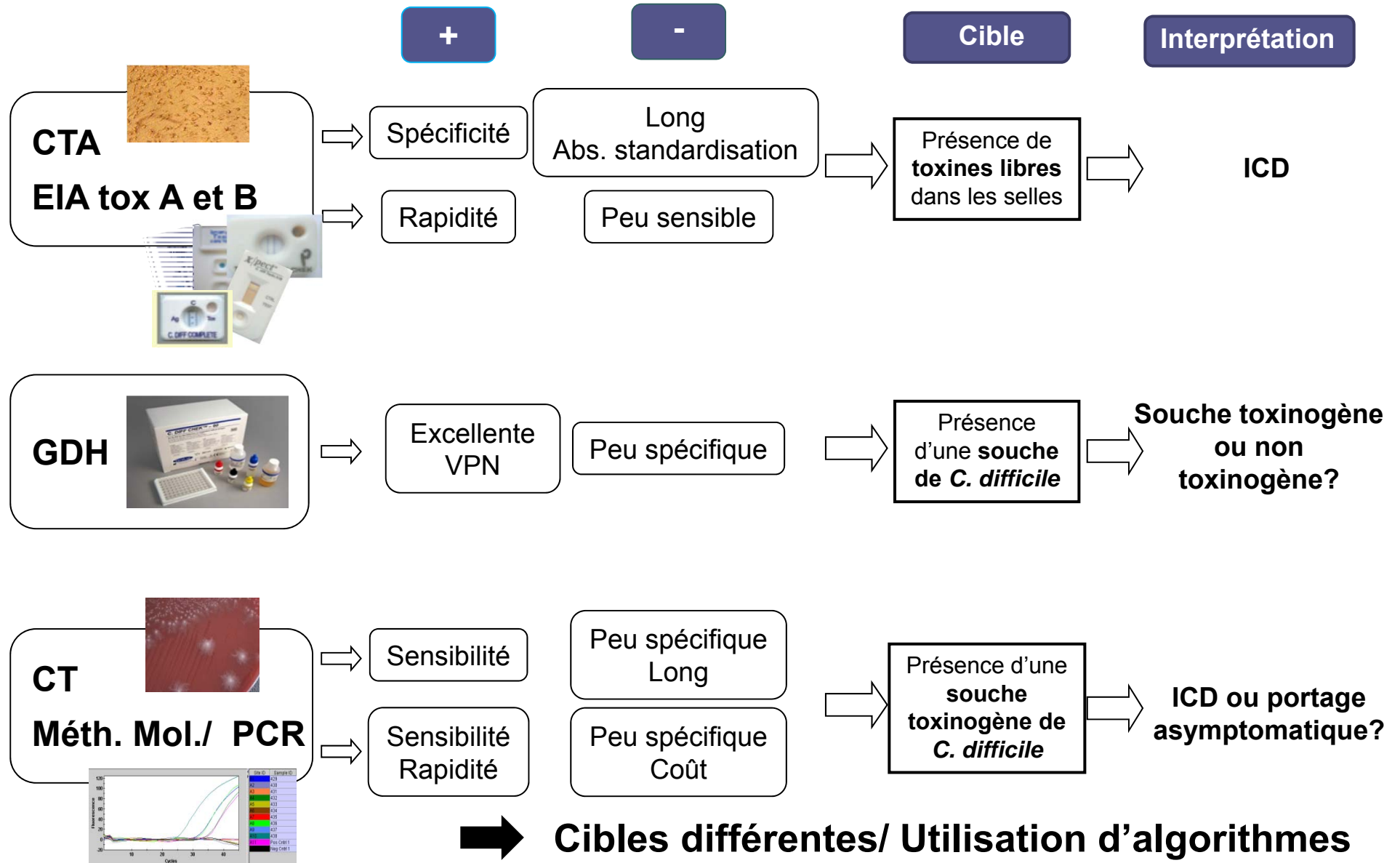
Portage fréquent de *C. difficile* à l'hôpital²

La diarrhée peut être fréquente (laxatifs, norovirus, ATB...)

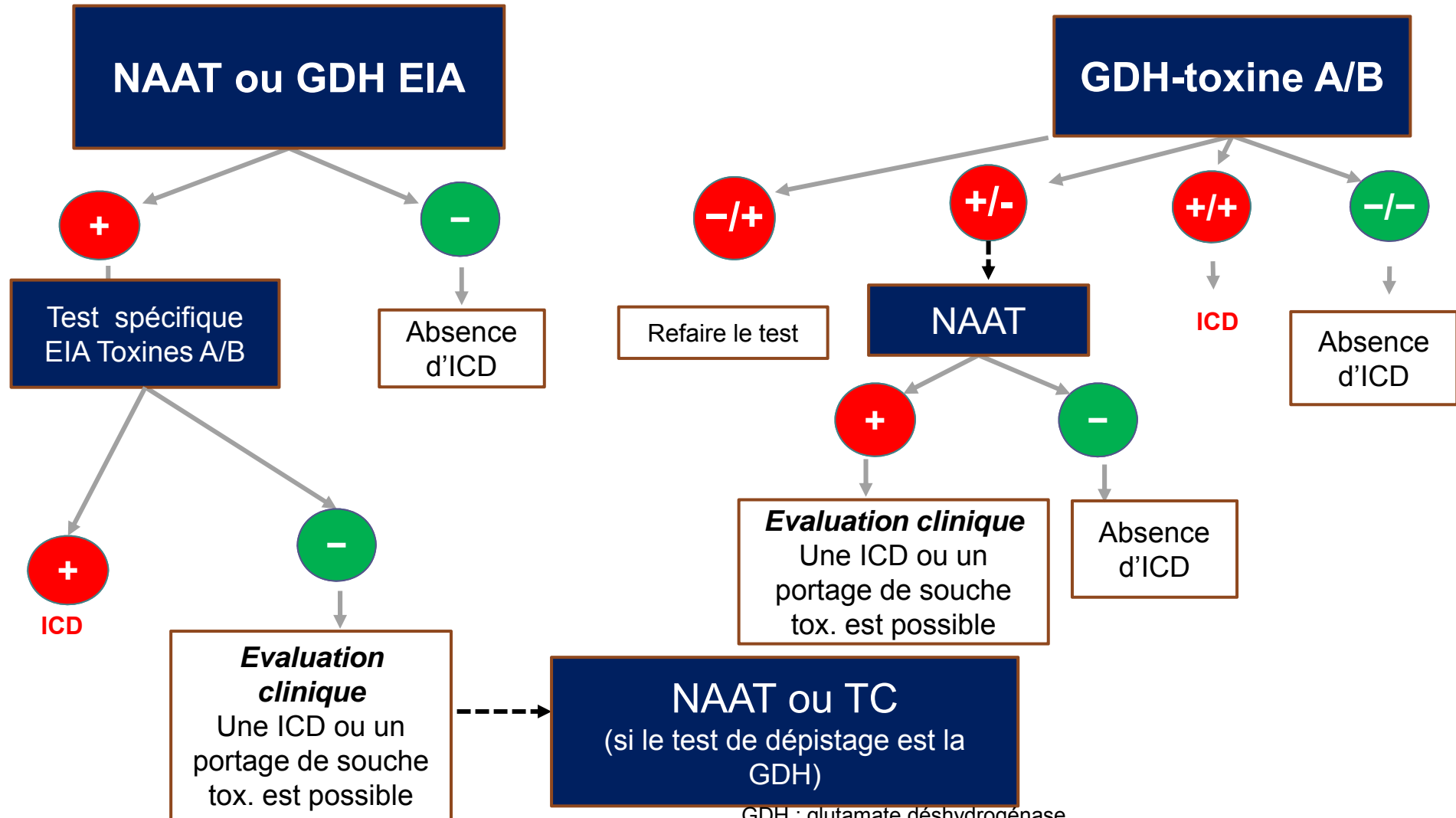
Cible différente

1. Johal *et al.* Gut 2004
2. Loo *et al.*, N Engl J Med 2011
3. Gerding *et al.* Arch Intern Med 1986

Différentes méthodes, différentes cibles



Recommandations de l'ESCMID 2016



GDH : glutamate déshydrogénase
 CTA : test de cytotoxicité des selles
 CT : culture toxigénique
 ICD: infection à *C. difficile*
 EIA : test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique



Prévention des ICD

Transmission de *C. difficile*

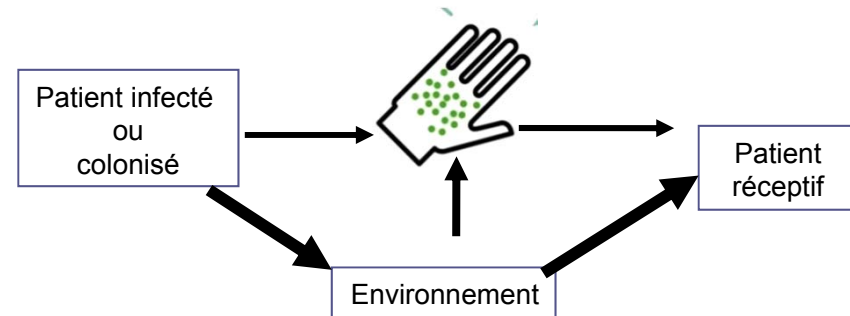
- **Contamination oro-fécale**

- **Modes de transmission**

- Mains du personnel
- Environnement

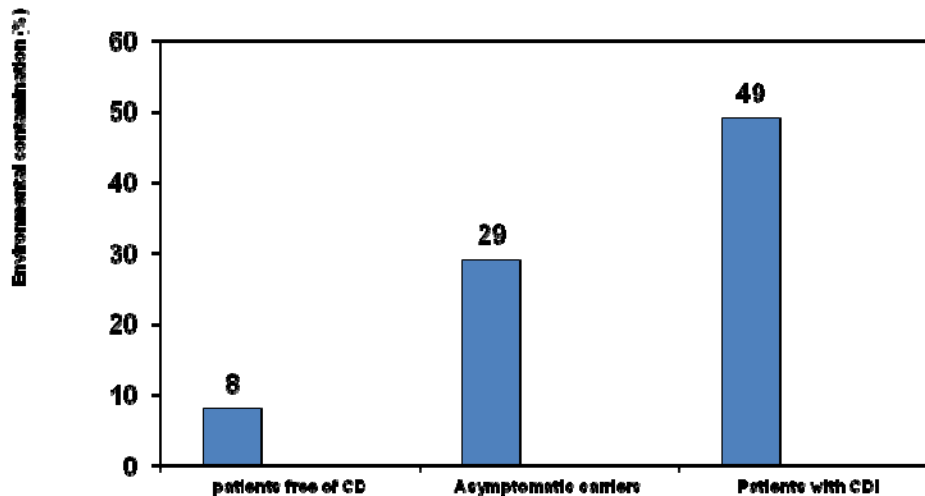
- **Facteurs favorisant la transmission**

- La diarrhée (transmission corrélée à l'intensité de la contamination environnementale du cas) (Samore *et al.* Am J Med 1996)
- La résistance des spores
- La promiscuité des patients (l'acquisition de *C. difficile* est rapide (3,2 j) si le patient voisin est porteur)
- La pression antibiotique
- Le retard à la mise en place de mesures de prévention de sa dissémination...



Contamination environnementale

- Taux de contamination de 9.7%¹ à 58%²
- CD est isolé de chambres de patients ni colonisés ni infectés par CD^{3, 4}



- *C. difficile* est retrouvé sur des dispositifs médicaux (stéthoscope, brassard..)
- Une dissémination aérienne des spores a été documentée⁵.

1. Kim et al., JID 1981; 143, 42-50

2. Samore MH et al., Am J Med 1996 100, 32-40

3. McFarland LV, NEJM 1989, 320, 204-201

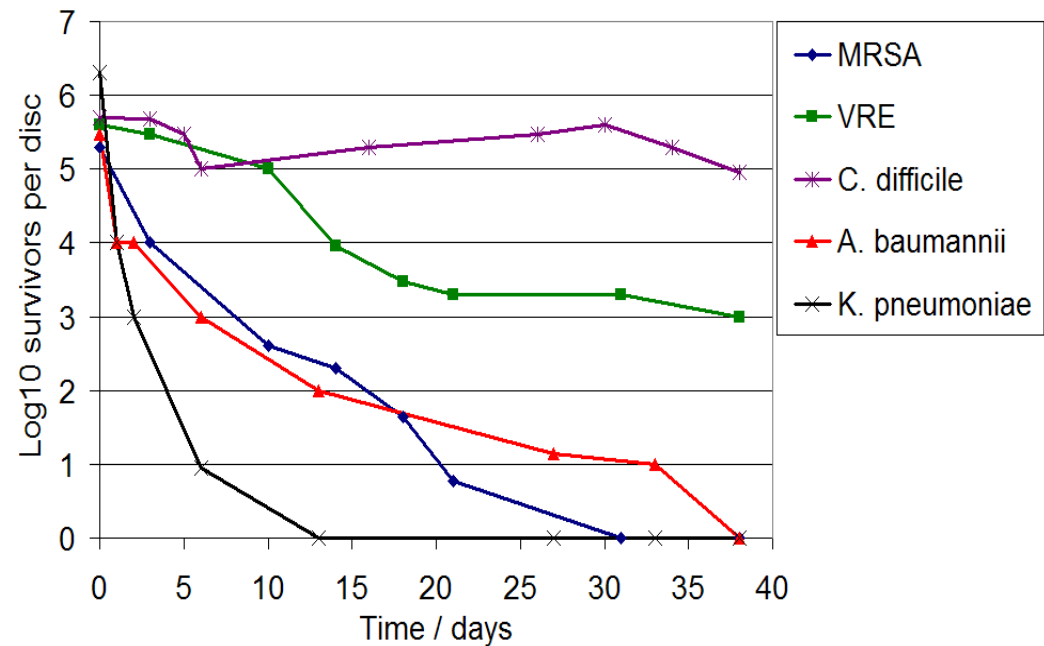
4. Riggs et al., CID 2007, 45, 992-97

5. Best EL, CID 2010, 50, 1450-7

Review : Otter J et al., AJIC 2013, 41, S6-S11

Résistance des spores

- Exposées à l'air, les formes végétatives ne survivent que quelques minutes (15 min)
- Les spores survivent des semaines voire des mois ^{1, 2}
- Les spores sont résistantes à la plupart des désinfectants (ammonium IV)

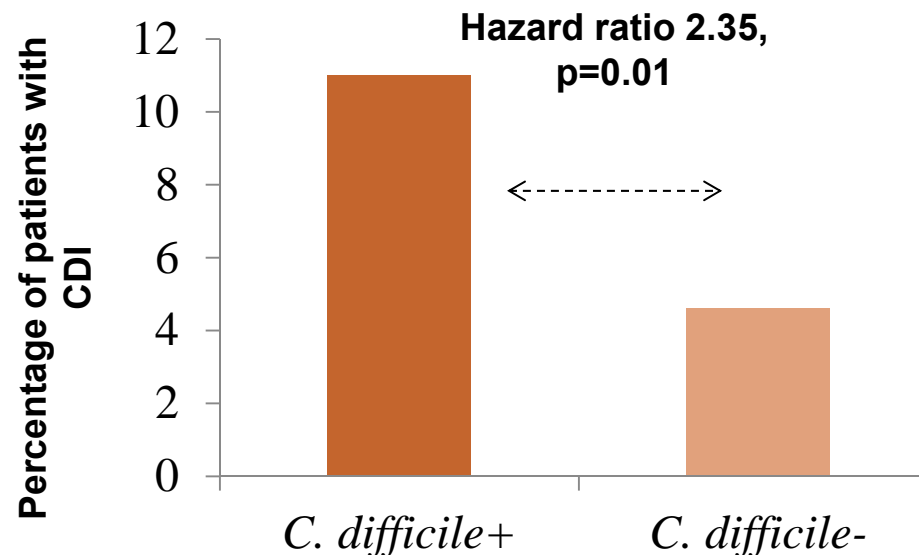


1- Otter and French. *J Clin Microbiol* 2009;47:205-207

2- Wagenvoort *et al.* *J Hosp Infect* 2011;77:282-283.

Rôle de l'environnement dans la transmission

- Etre admis dans une chambre précédemment occupée par un patient ayant une ICD est un facteur de risque d'ICD
- Etude rétrospective de 18 mois dans un service de réanimation, Ann Arbor, Michigan, USA
 - 1844 patients admis dans le service
 - 134 cas d'ICD survenus après 48 h d'hospitalisation ou dans les 30 jours qui ont suivi la sortie



Recommandations



[Am J Infect Control](#). 2011 Apr;39(3):239-42. Epub 2011 Mar 3.

Preventing Clostridium difficile infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's elimination guide.



[Rebmann T, Carrico RM. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology](#)

[Institute for Bio](#)

[sity, MO 63104, USA. rebmannt@slu.edu](#)

[Infect Control H](#)

**Clinical p
for health
(IDSA).**

[Cohen SH, Ge
Society of Am](#)

[Department of I](#)

Nouvelles recommandations de l'ESCMID : 2017

**Update by the society
s society of America**

[niology of America; Infectious Diseases](#)

[mento, California, USA.](#)



[Clin Microbiol Infe](#)

Infection

[Vonberg RP, Kuiper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P; European Clostridium-Infection Control Group; European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\); van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Daha T, Debast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooij T, Maarleveld HJ, Naqy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C.](#)

[Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Medical School Hannover, Hannover, Germany. Vonberg.Ralf@MH-Hannover.DE](#)

[Infect Control Hosp Epidemiol](#). 2014 Jun;35(6):628-45. doi: 10.1086/676023.

Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 Update.

[Dubberke ER¹, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, Maragakis LL, Sandora TJ, Weber DJ, Yokoe DS, Gerding DN.](#)



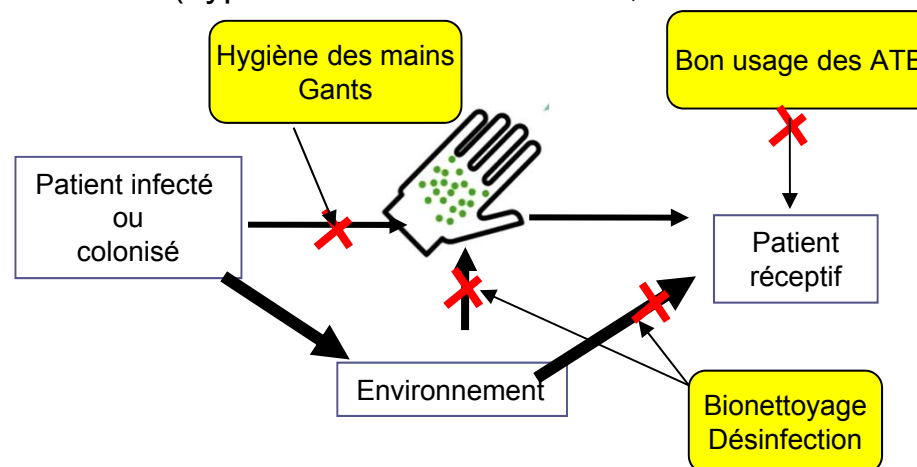
Recommandations : « bundle » de mesures

- **Prévention de l'émergence des ICD**

- prévention primaire = **prescription antibiotique raisonnée** (« A »)
- réduction de prescription de certains antibiotiques corrélée à la réduction de l'incidence des ICD



- **Prévention de la transmission croisée**

- diagnostic rapide des ICD
- isolement géographique / *cohorting*
- **précautions « contact »** (levée 48-72h après fin des symptômes)
- renforcement du **port de gants** (« A »)
- renforcement de l'**hygiène des mains**
 - inefficacité des produits hydro-alcooliques
 - seule l'action mécanique du lavage est efficace
- **entretien des locaux** (hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif)

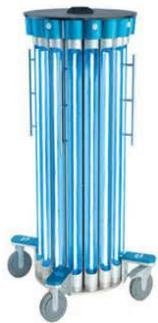





Recommandations

Toutes les recommandations soulignent l'importance du bionettoyage.

Reference (year)	Scientific Society	Guidelines
Vonberg RP, CMI 2008	ESGCD, ECDC 	Regular environmental disinfection should be done using sporicidal agent, ideally chlorine containing agent (at least 1000 ppm available chlorine) Hospital wards should be cleaned regularly (at least once a day) After discharge of a CDI patient, rooms must be cleaned and disinfected thoroughly
Dubberke ER, ICHE 2008 ICHE 2014	SHEA IDSA APIC 	“facilities should consider using a 1:10 dilution of sodium hypochlorite (household bleach) for environmental disinfection in outbreak settings and settings of hyperendemicity in conjunction with other infection prevention and control measures ...

Procédés automatisés (« No Touch Disinfection systems ») (NTD)



UV (UV-C)	Hydrogen peroxyde
<p>Tru-D Smart (TRU-D., Lumalier corp.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - UV 254 nm - UV sensors to monitor the amount of energy delivered (22,000 $\mu\text{Ws}/\text{cm}^2$ 45 min) 	<p>Glosair (formerly Sterinis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dry mist (8-12μ) : 5% HP, <50 ppm silver cations, < 50 ppm ortho phosphoric acid - 6 ml /m³ - Passive decomposition
<p>IRiS (Medline industry)</p> <p>SterilRay (Healty innov.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - mobile, hand-held device - far UV : 185-230 nm 	<p>Steris</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaporized HP (35% HP), - Active catalytic conversion 
<p>Pulse Xenon UV, (Xenex Health Care)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pulse xenon radiation (200-230 nm) - UV sensor 	<p>Bioquell</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaporized HP (35% HP), - Active catalytic conversion 

Conclusion

- L'incidence des ICD continue d'augmenter mais reste sous-estimée
- Grande hétérogénéité des pratiques diagnostiques avec une place croissante des méthodes moléculaires
- Niveau de preuve élevé du rôle de l'environnement dans la transmission de *C. difficile*
- Nécessité d'appliquer un ensemble de mesures de prévention (ou bundle) reposant sur :
 - Chambre seule avec toilettes individuelles
 - Gants et hygiène des mains appropriée
 - Amélioration du nettoyage et désinfection des chambres
- Actualisation des recommandations sur la prévention et le contrôle des ICD cette année



Merci de votre attention

Catégorisation des algorithmes de diagnostic des ICD

	Test de dépistage	Test de confirmation
Optimale	Méthode moléculaire	Détection des toxines (EIA)
	GDH et détection des toxines (EIA)	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
Sub-optimale	GDH	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
	Méthode moléculaire	Aucun
Incomplète	Autres algorithmes	