

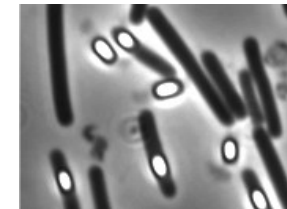
INFECTIONS À *CLOSTRIDIODES* (*CLOSTRIDIUM*) *DIFFICILE* : ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, PRÉVENTION

Pr Frédéric Barbut

Unité de Prévention du Risque Infectieux,
Hôpital St-Antoine

Laboratoire *Clostridioides difficile* associé au Centre National de Référence
des Bactéries Anaérobies

INSERM S -1139



Déclaration d'intérêts

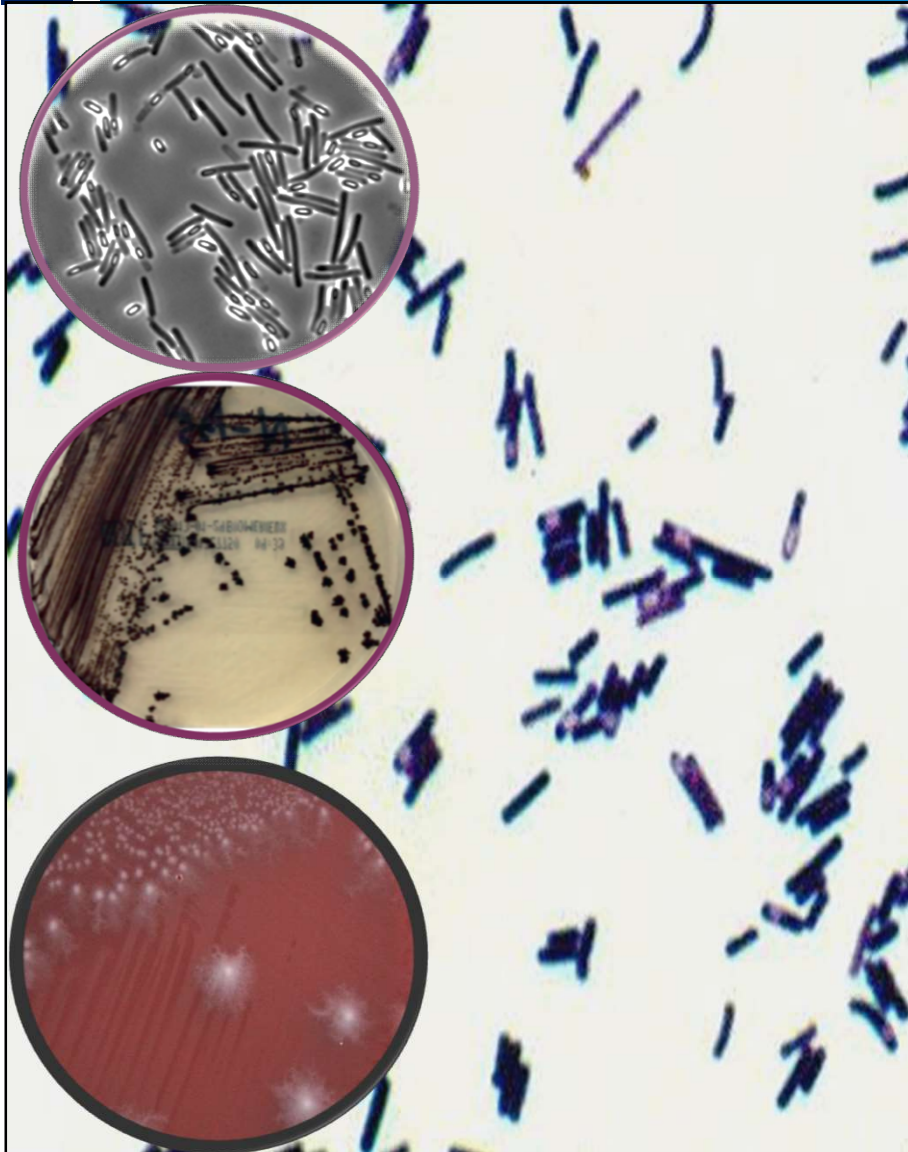
Invitation à des congrès, “boards” scientifiques

Financements d'études par :

Abbott, Astellas, Astra Zeneca, Biomérieux, Cepheid, Cubist,
Da Volterra, Danone, Eurobio, Elitech, Eligo, Merck, Pfizer,
Quidel, Sanofi Pasteur, Seres, Summit, et Tillots.

Clostridioides difficile

Microbiologie



- BGP, anaérobie strict
- **Spore** subterminale ++
- Souches toxigènes (pathogènes)
 - Toxine A = « entérotoxine » = TcdA
 - Toxine B = « cytotoxine » = TcdB
- Souches non toxigènes (non pathogènes)

C. difficile et ICD

- Seules les souches toxigènes sont pathogènes (toxines A and B)
- Étendue des présentations cliniques
 - Colonisation asymptomatique (3% chez adulte, 70% chez NNés)
 - Diarrhée simple sans colite
 - CPM
- Complications
 - Mégacolon toxique, perforation, péritonite, choc septique (3-8%)
 - Récidives
 - ~ 15- 25% après un premier épisode
 - ~ 40-60% après une première récurrence

Sévérité croissante

Normal, colon sain



Colite pseudomembraneuse



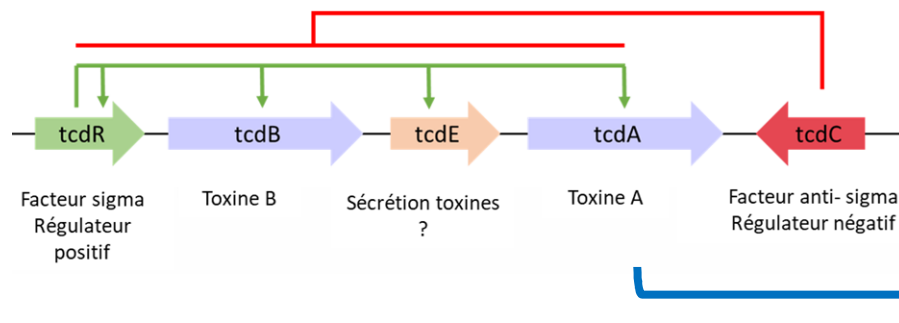
Mégacolon toxique



Facteurs de virulence

Toxines majeures: TcdA et TcdB

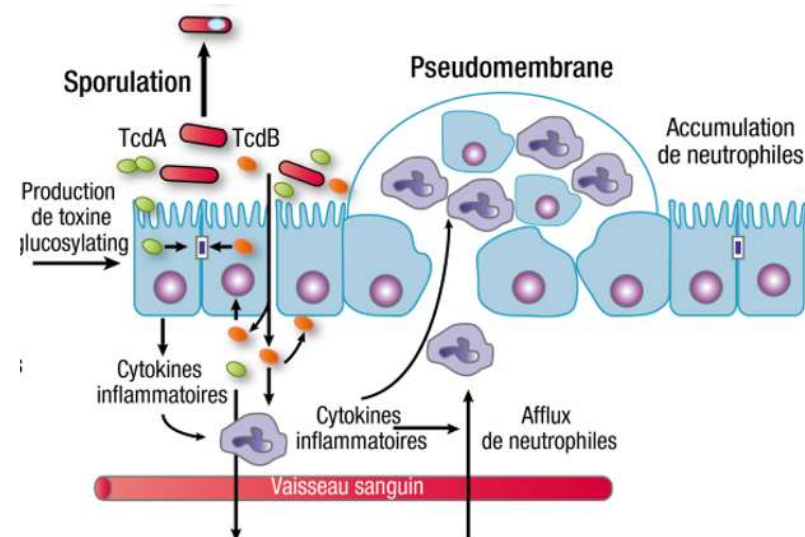
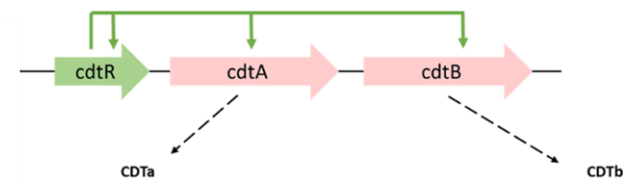
- Locus de Pathogénicité (PaLoc)



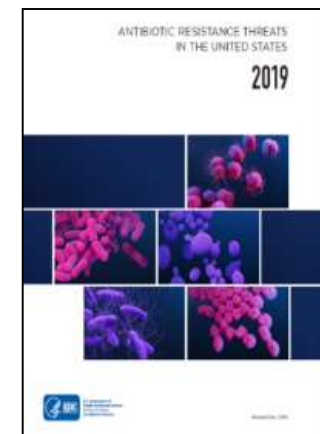
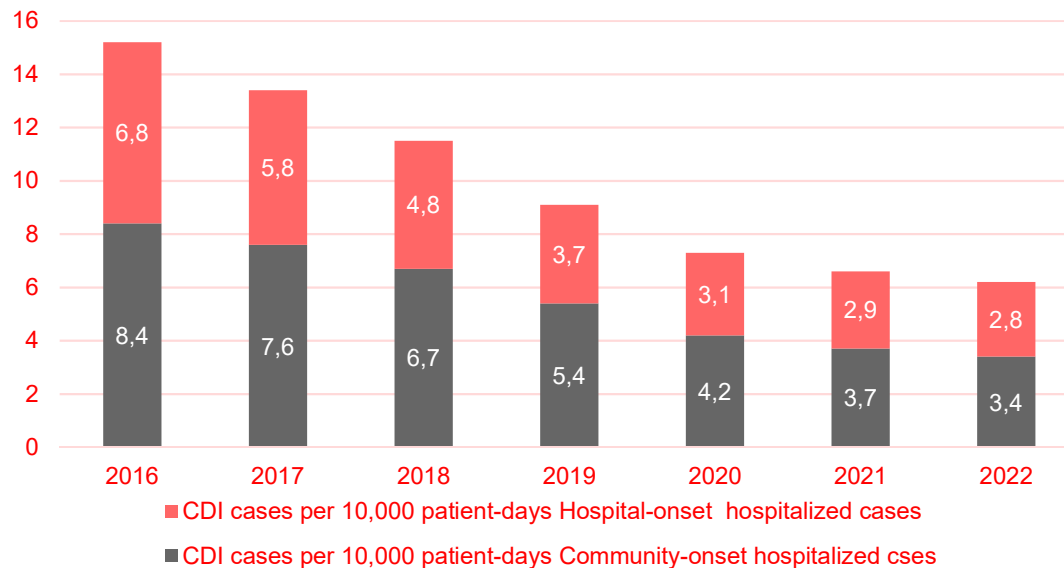
- Inhibition des filaments d'actine : Cytotoxicité
- Forte réponse inflammatoire (production de cytokines pro-inflammatoires)

Toxine binaire: CDT

- Présent chez 22,3% des souches toxigènes
- Locus CDT (CdtLoc)

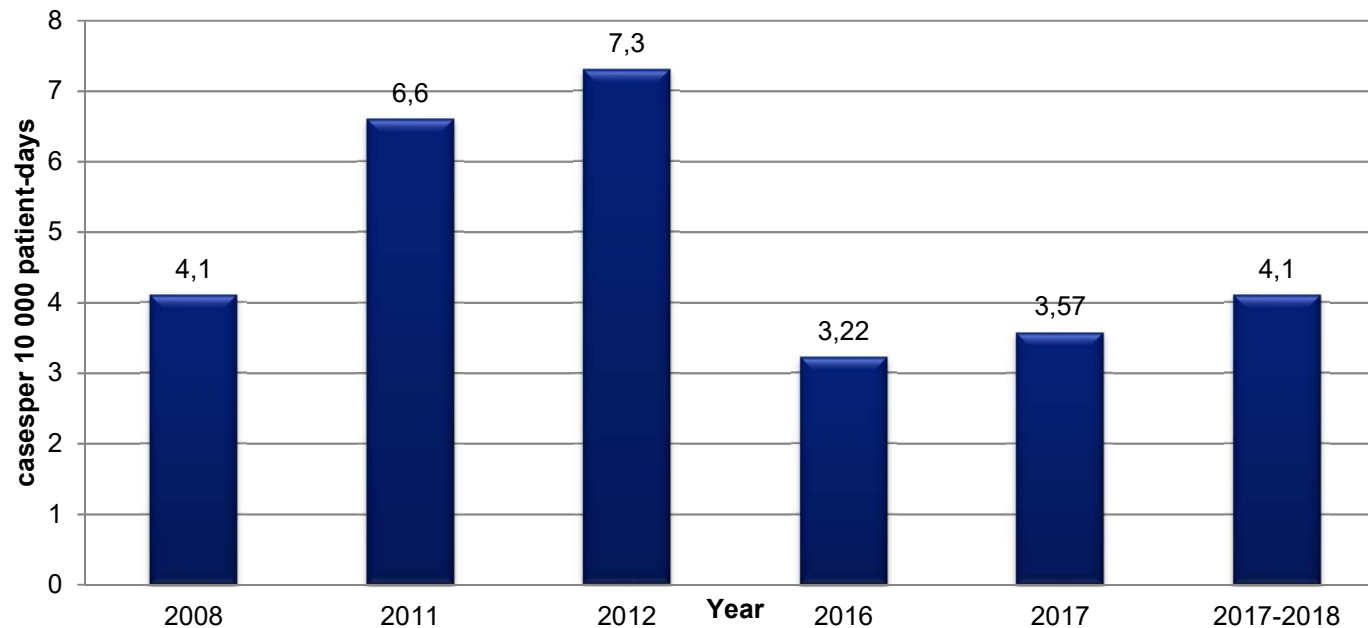


Incidence des ICD, USA



Incidence des ICD, Europe

- Incidence en Europe : évolution
 - Amélioration des techniques diagnostiques
 - Sensibilisation croissante des cliniciens
 - Diffusion du clone NAP1/027/BI en Europe de l'Est



1. Bauer *et al* Lancet 2011
2. Davies *et al* Lancet 2014
3. Barbut *et al* Presse med 2015
4. ECDC 2022; annual report
5. Viprey *et al.*, JHI 2023

106 HCF
29 countries
97 HCF

EUCLID
20 countries
482 HCF

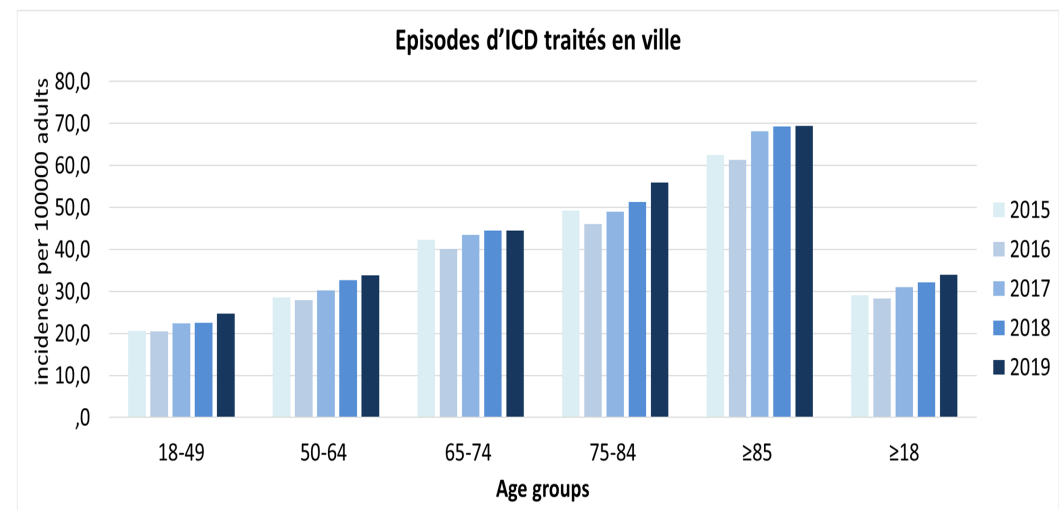
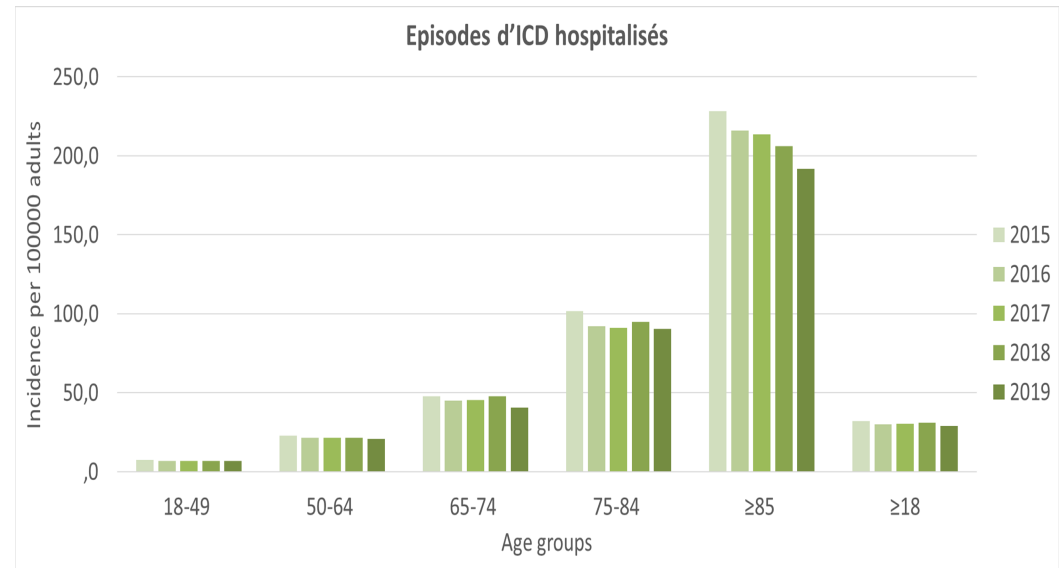
ECDC
Surveillance
23 countries
758-801 HCF/year

COMBACT CDI
11 countries
64 HCF

Incidence ICD, France

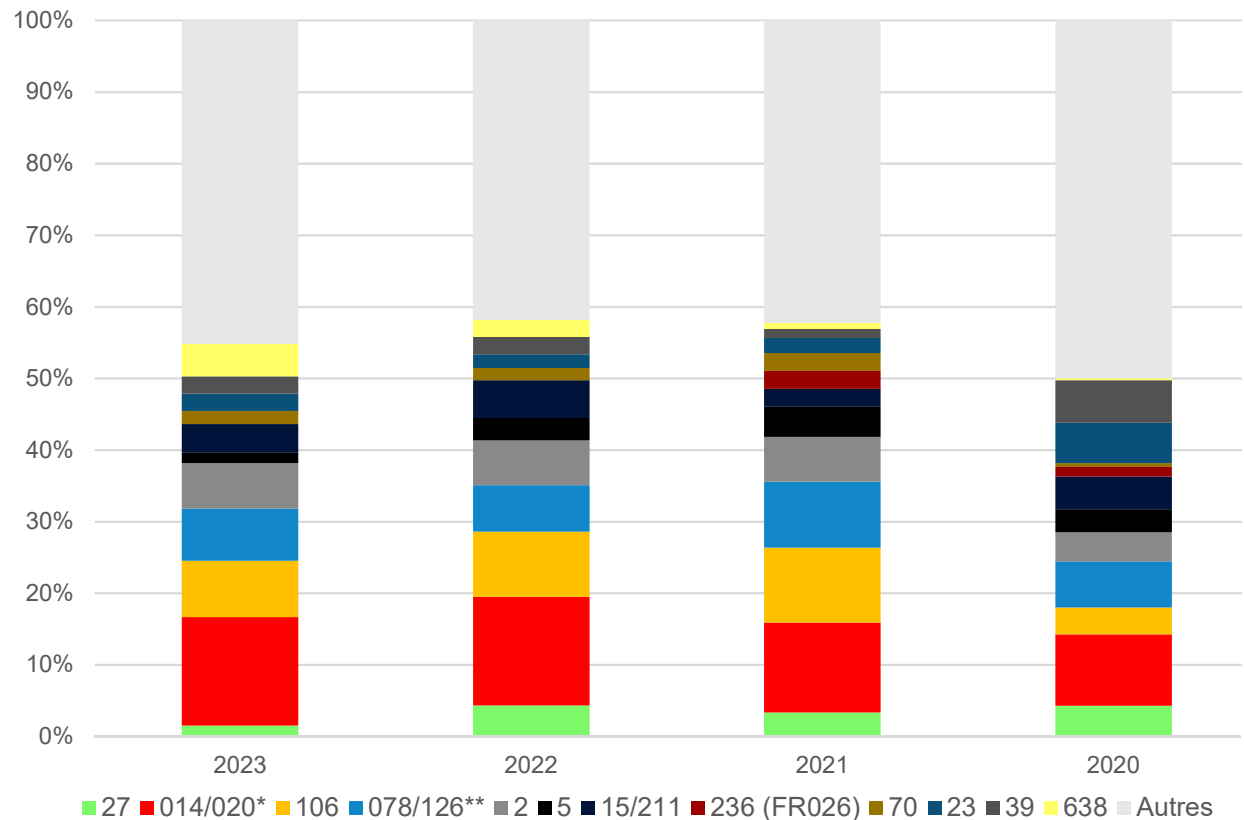
Etude CLODICIA, France 2015-2019

- Etude rétrospective à partir des données du système national des données de santé (SNDS).
- Inclusions : patients ≥ 18 ans ayant un diagnostic d'ICD entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019.



Epidémiologie moléculaire : PCR-ribotypes (2020-2023)

- Grande variabilité de RT
- RT027 : <5%
- RT638 : émergent



Barbut F., rapport d'activité CNR 2023
Berthet, C., RICA I 2024

Facteurs de risque d'ICD



- **ATB < 3 mois (X le risque par 7)**
- Chimiothérapie, IPP, lavements, laxatifs...



ATCD d'ICD



Age > 65 ans
(2/3 des ICD >65 ans)

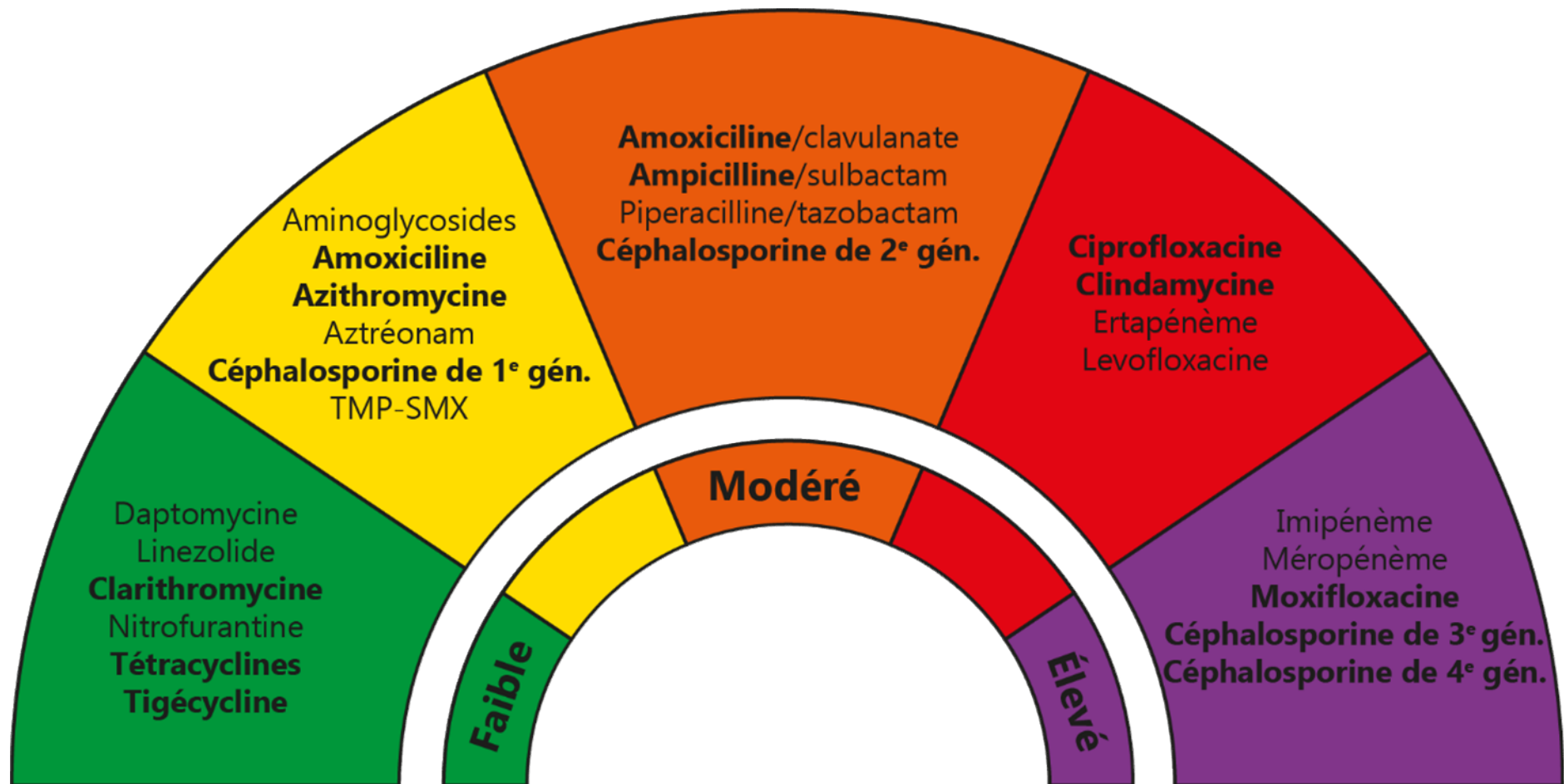


Hospitalisations répétées, longs séjour



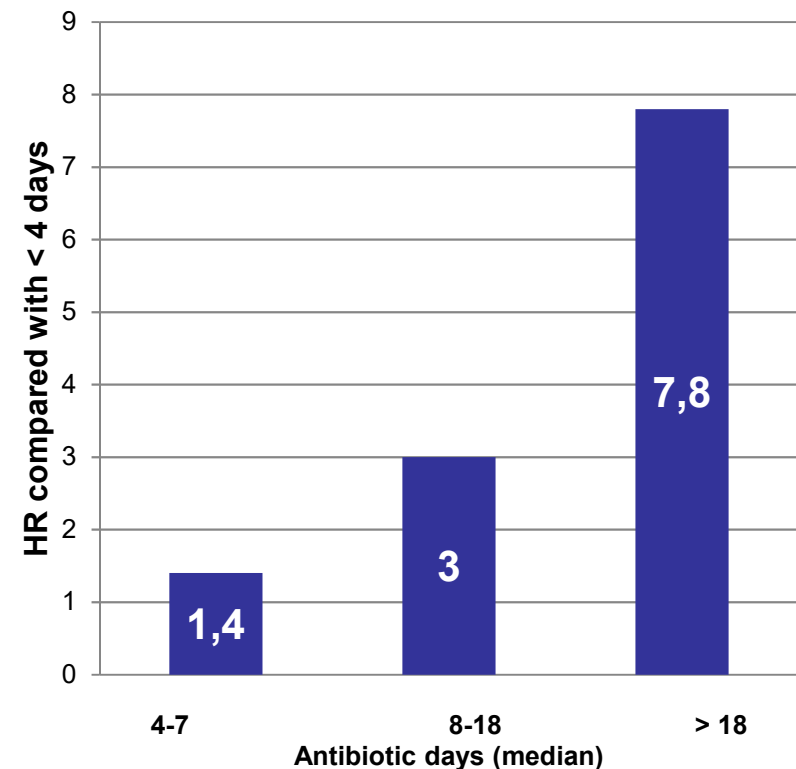
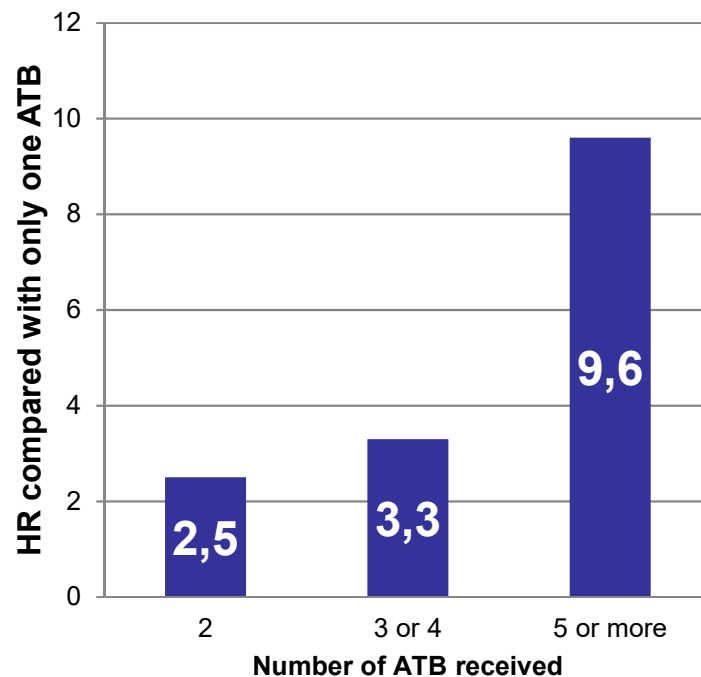
Co-morbidités
(cancer, insuf. rénale, Diabète, ID)

ATB et risque d'ICD

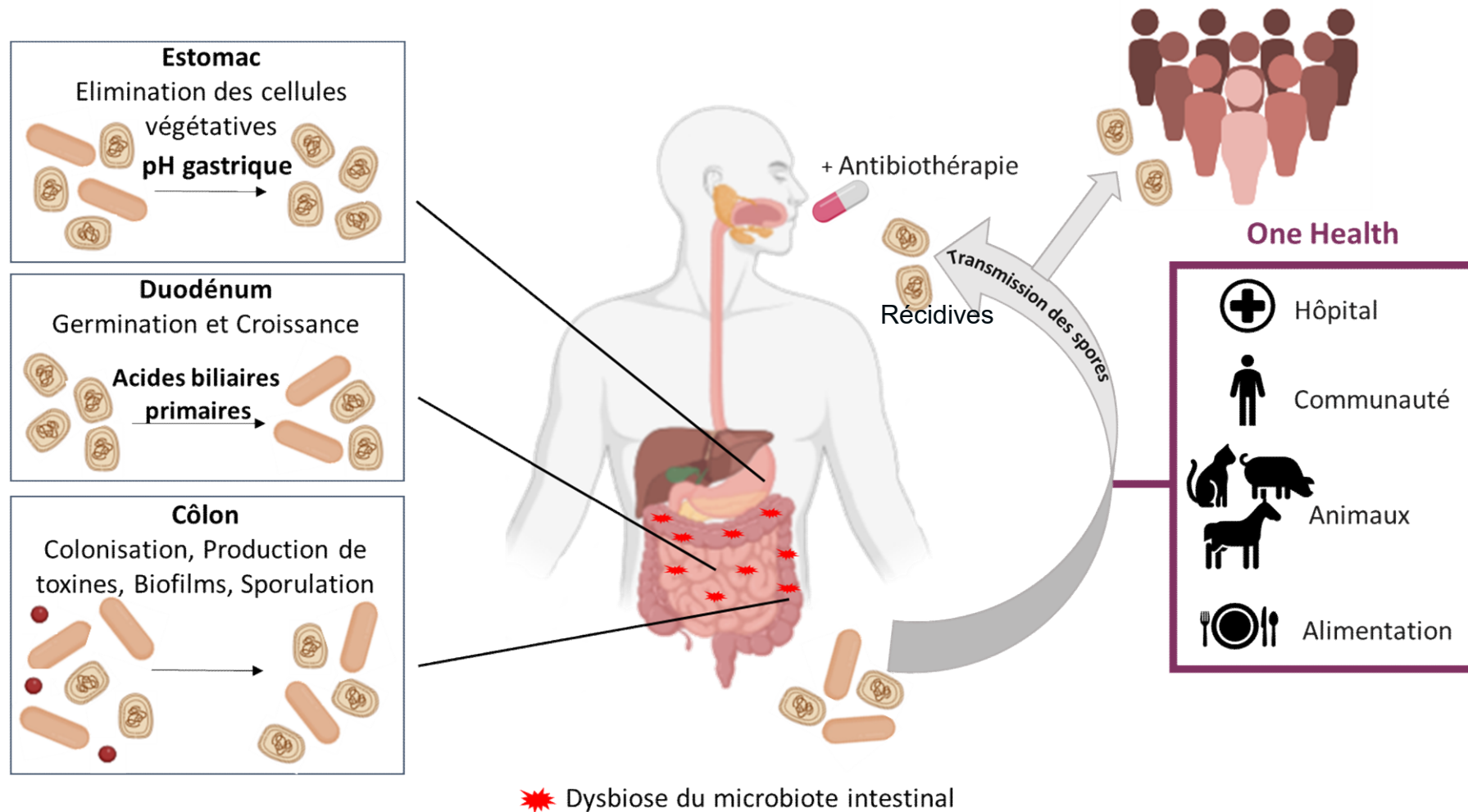


ATB et risque d'ICD

- Le risque augmente avec le nombre d'ATB et le nombre de journées-ATB
- Une seule dose suffit à déclencher une ICD (antibioprophylaxie chirurgicale)

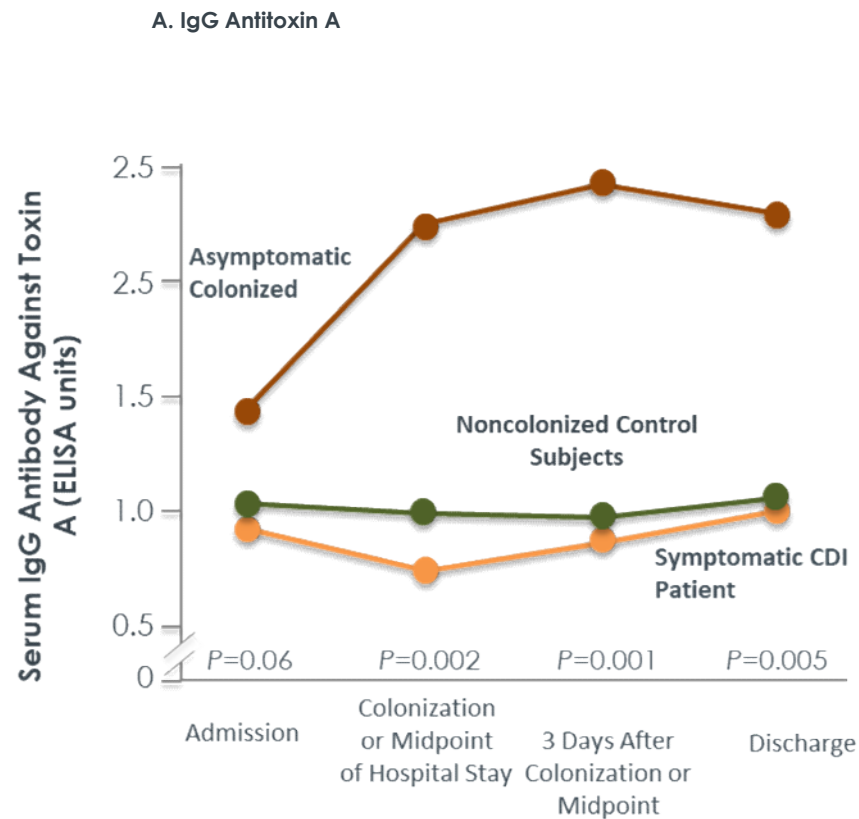


Physiopathologie des ICD

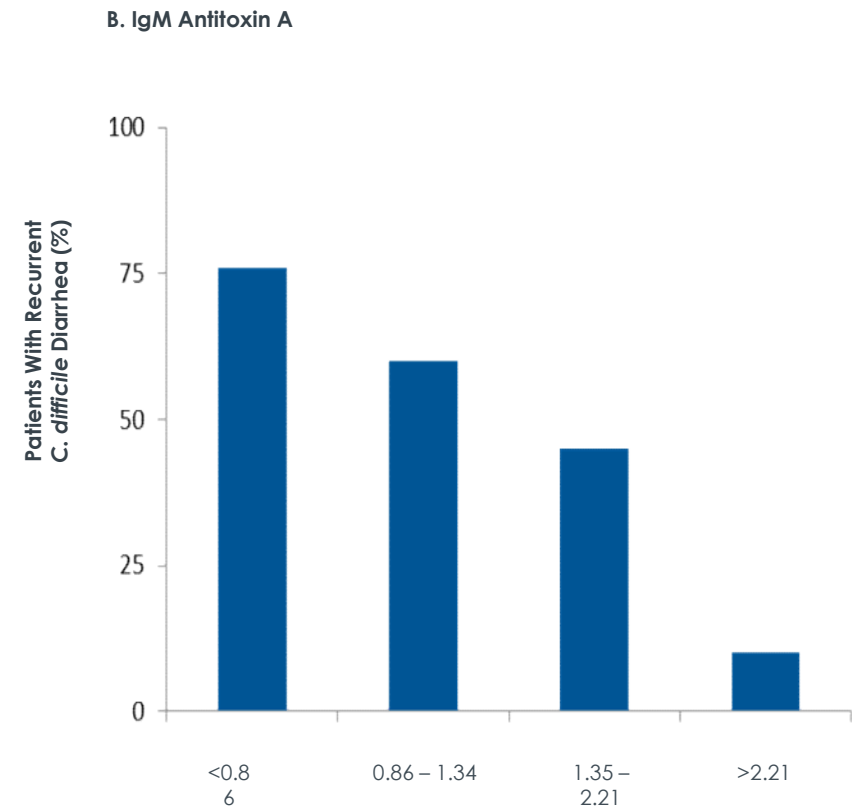


Rôle de l'immunité

Taux d'IgG anti-toxine chez les patients infectés par *C. difficile*



Relation entre les taux d'IgM anti-toxine A et la survenue de récurrences



- CDI = *C. difficile* infection; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M.
- Ciarán P. Kelly, J. Thomas LaMont, *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever, Volume 359, Page 1937.
- Kelly CP, LaMont JT. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–1940. 2. Kelly CP, Kyne L. *J Med Microbiol*. 2011;60:1070–1079.

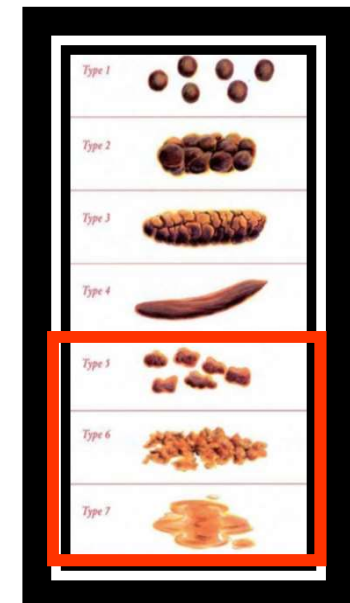
Diagnostic microbiologique



CMI, 2016

- **Recommandations générales**

- Selles diarrhéiques (Echelle de Bristol : 5, 6, 7)
- Rejeter selles enfants < 2 ans
- **Recherche systématique en cas de diarrhée associée aux soins**
- **Coproculture de contrôle en fin de traitement non recommandée**



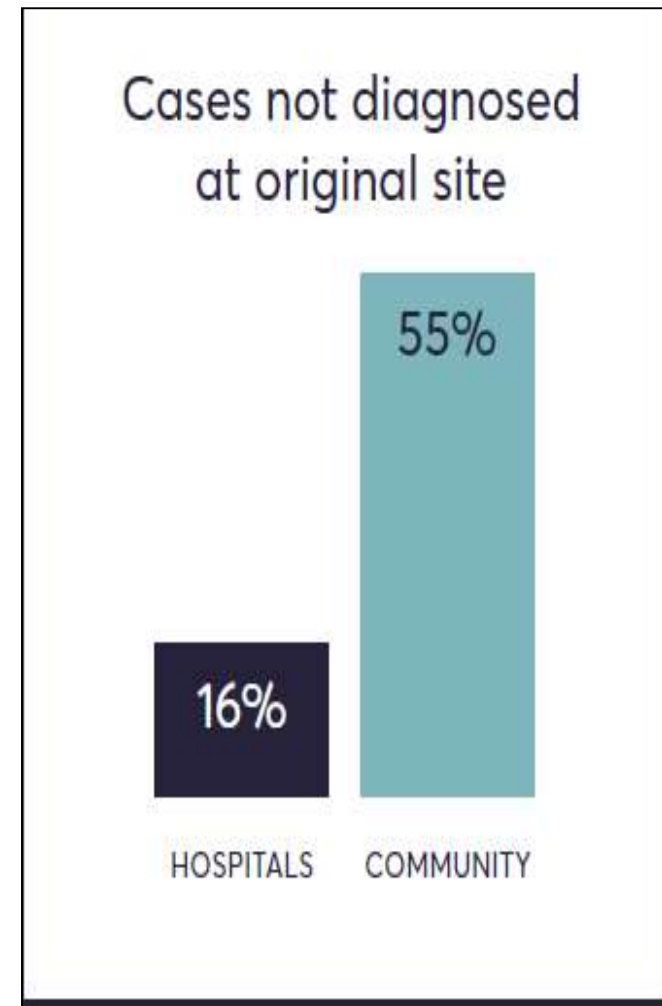
Le sous-diagnostic des ICD demeure important

- **EUCLID study, 2012/13**

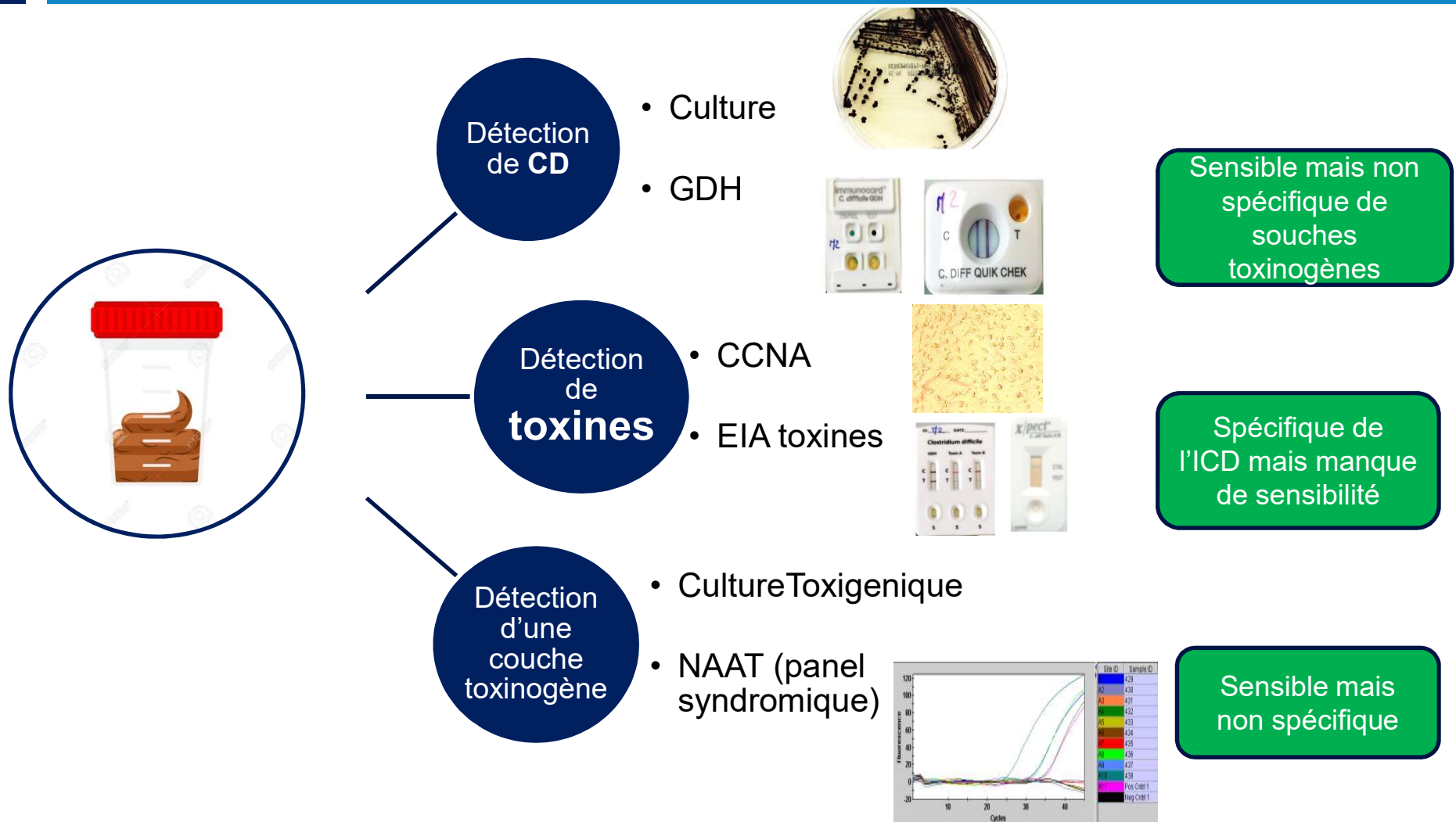
- 20 pays, 482 hôpitaux, 7312 selles
- 23% de sous diagnostic

- **COMBACT-CDI, 2019**

- 12 pays, 119 hôpitaux, 3163 selles
- **16%** de sous diagnostic parmi les cas hospitalisés
- **55%** de sous diagnostic parmi les cas communautaires



Méthodes diagnostiques : synthèse



EIA, enzyme immunoassay;
GDH, glutamate dehydrogenase,,NAAT: nucleic acid amplification tests

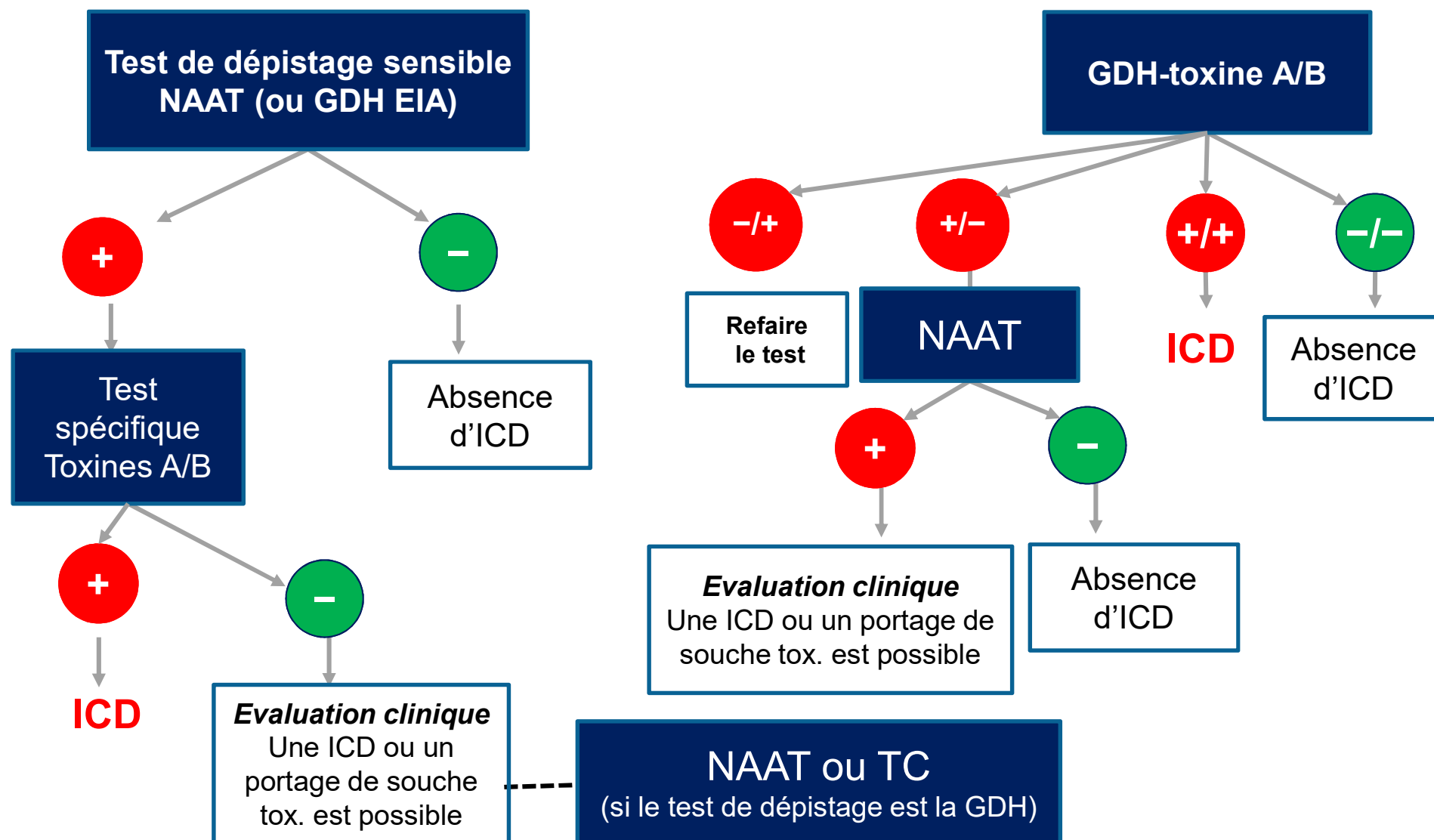
La présence de toxine libre est corrélée à la sévérité de l'infection

- Etude prospective multicentrique incluant 10,186 patients
- La présence de toxine libre est significativement associée à une évolution défavorable
- Les patients ayant seulement une souche toxigène (sans toxine libre) ne diffèrent pas en termes de mortalité et d'hyperleucocytose de la population indemne d'ICD.

	Groupe 1: CTA+ (n=435)	Groupe 2: TC+ CTA- (n=207)	Groupe 3: CTA- TC- (n=5,880)
Mortalité J30	16.6%	9.7% (p=0.022 vs Gp. 1)	8.6% (p<0.001 vs Gp. 1; p=0.5 vs Gp. 2)
Leucocytes × 10 ⁹ /L	12.4 ± 8.9	10.0 ± 5.8 (p<0.01 vs Gp. 1)	9.9 ± 10.7 (p<0.01 vs Gp. 1)

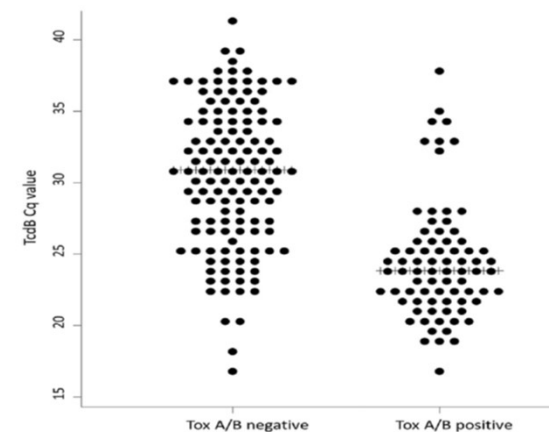
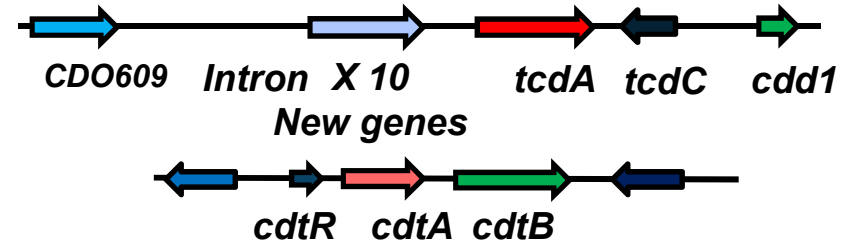
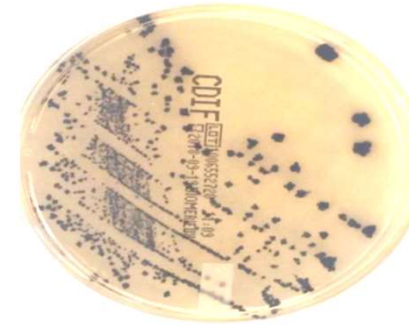
CTA, cytotoxicity assay;
TC, toxigenic culture;
WBC, white blood cell

Recommandations de l'ESCMID, 2016



Diagnostic des ICD : quelques pièges à éviter

- Certaines souches (PCR ribotypes 023) ne produisent pas de colonies noires sur milieu chromogénique
- Les souches A-B-CDT+ (RT 033) sont impossibles à dépister avec les tests EIA toxines et ne sont suspectées que par les NAAT qui dépistent la toxine la binaire
- L'identification présomptive du clone 027 par PCR doit être confirmée par ribotypage (non spécifique)
- La prédiction du résultat des toxines à partir de la valeur du CT était exacte dans 80%.



Traitement des ICD



Tuer *C. difficile*

Métronidazole

Vancomycine

Fidaxomicine



**Restaurer équilibre
microbiote**

TMF



**Renforcer
immunité anti
toxines**

Acm anti toxines

Mesures générales

- Diagnostic rapide
- Corriger les troubles hydro-électrolytiques
- Arrêter si possible l'antibiotique inducteur
- Eviter les ralentisseurs de la motilité intestinale
- Précautions complémentaires « contact »
 - Hygiène des mains à l'eau et au savon
 - Gants
 - Désinfection avec produit sporicide

Traitement médical

	Vancomycine per os 125 mgx4/j	Métronidazole per os (IV possible) 500 mgx3/j	Fidaxomicine (depuis fin 2012) 200 mgx2/j
Spectre	Moyen	Large	Etroit
Action sur le microbiote	+	+++	+/-
Absorption	Non	Oui	Non
Effets secondaires	Rares	Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique	Rares
Concentrations fécales (/g de selles)	3100 µg/g	0.4-14.9 µg/g	1433.3 µg/g
CMI ₉₀	0.75-2 µg/ml	0.2-2 µg/ml	0.125 µg/ml
Souches résistantes	3% souches (CMI 4-16 µg/ml)	6.3% CMI >16 µg/ml (hétérorésistance)	Très rares
Coût (10 jours)	\$ 61	\$ 5	1300 €

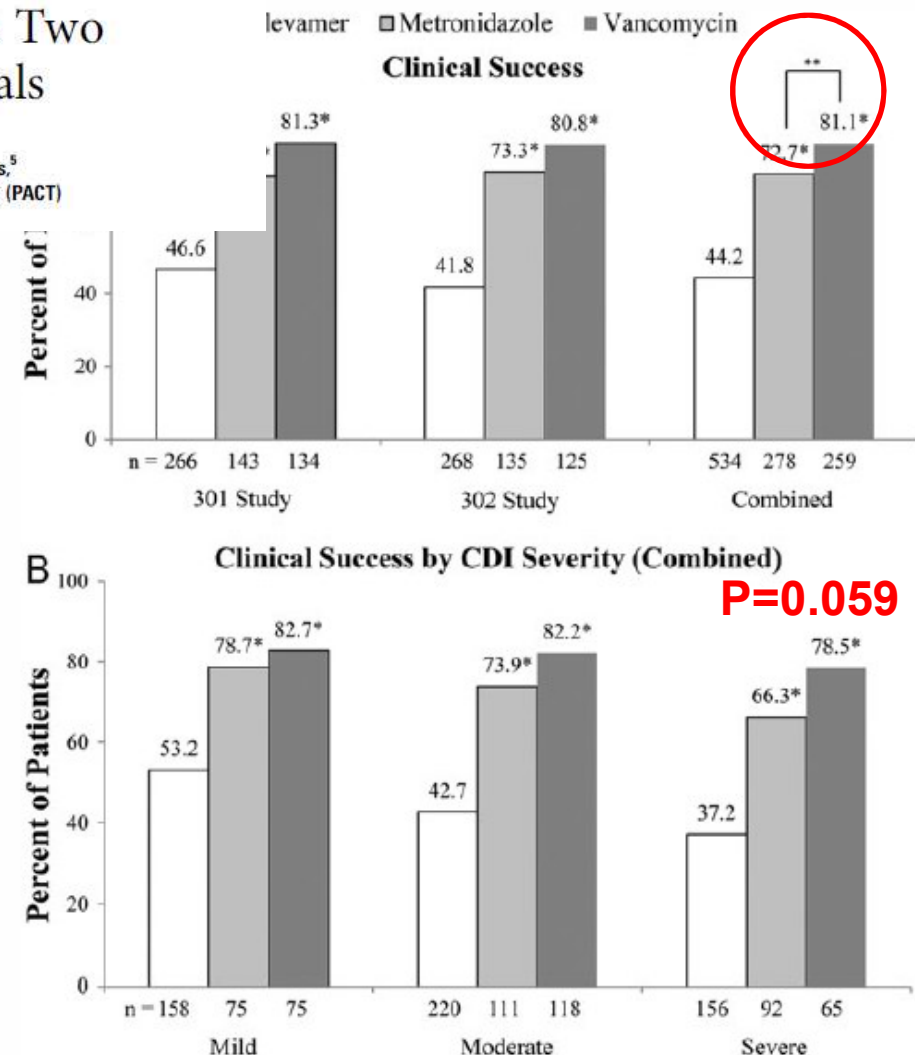
Comparaison Vancomycine /Métronidazole

Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials

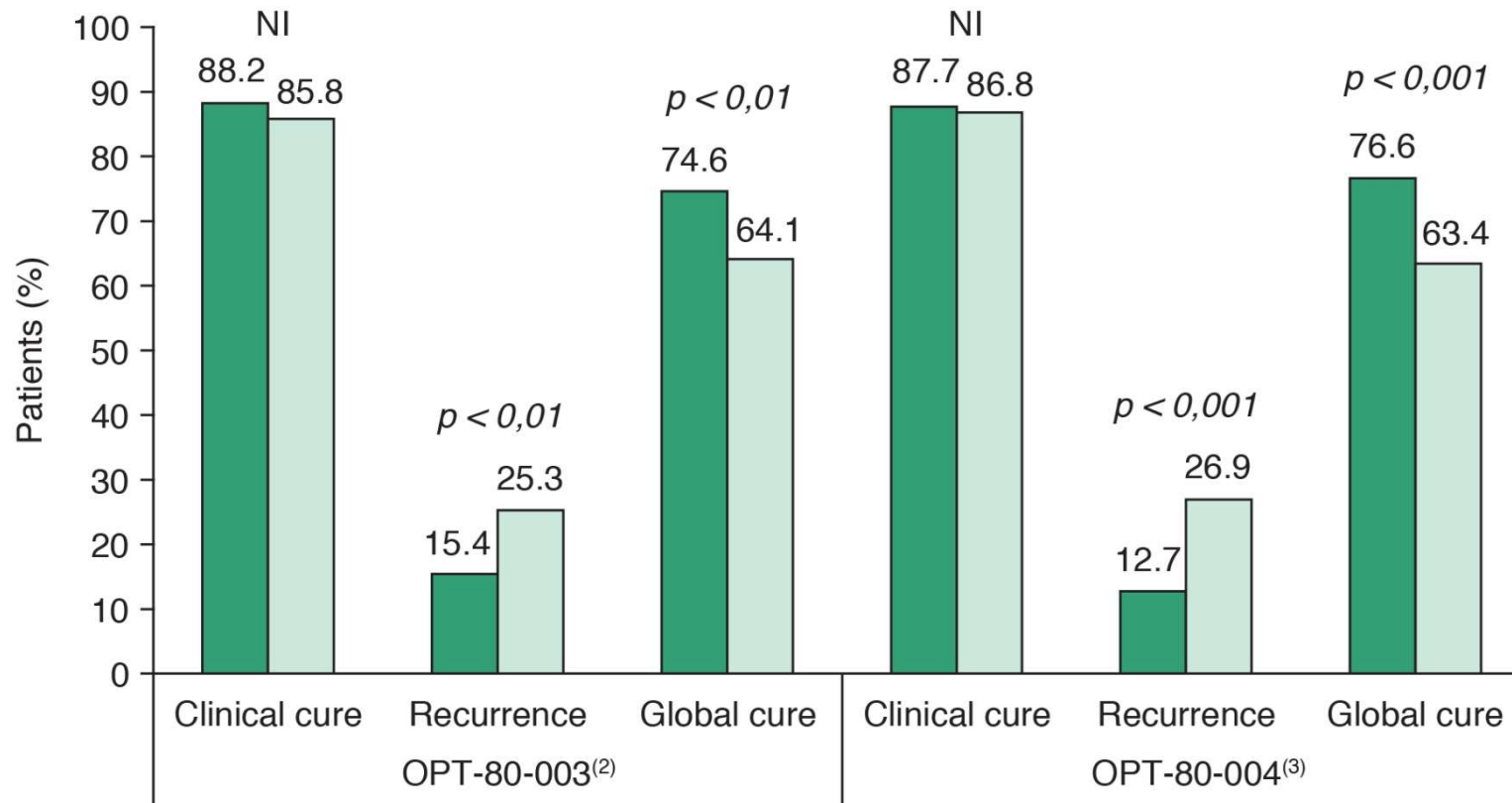
Stuart Johnson,¹ Thomas J. Louie,² Dale N. Gerding,¹ Oliver A. Cornely,³ Scott Chasan-Taber,^{4a} David Fitts,⁵ Steven P. Gelone,⁵ Colin Broom,⁵ and David M. Davidson^{4b}; for the Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators

- 2 études multicentriques, prospectives randomisées double aveugle (2005-2007)
- 289 pts MTZ 375 mgx4/j
- 266 pts Va 125 mgx4/j
- Suivi pendant 10 jours
- Guérison : résolution des symptômes
- Définition de la sévérité: nb de selles/j, GB, douleurs abdominales

Johnson et al. CID 2014, 59(3):345-54



Comparaison Fidaxomicine /Vancomycine

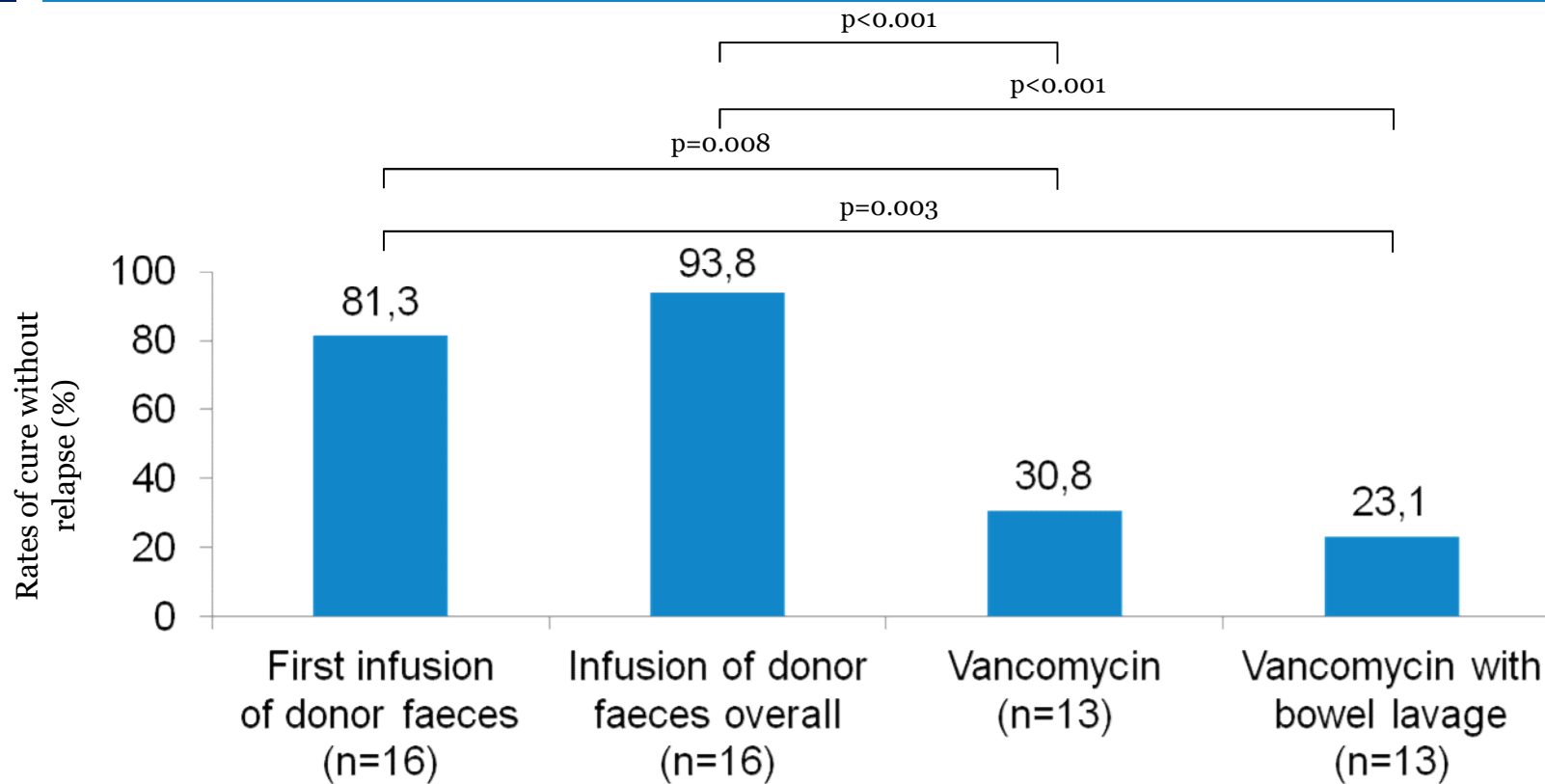


- souches 027 :différence NS entre FDX et VA pour les récidiess (23.3% vs 31.2%)
- Sélection VRE plus faible dans groupe FDX : 7% vs 31% ($p < 0.001$)

NI = non inferior

1) Crook, DW, CID 2012, 55, S93-103. 2) Louie, et al. *N Engl J Med* 2011;364:422-31. 3) Cornely, et al. *Lancet ID* 2012;12:281-289.

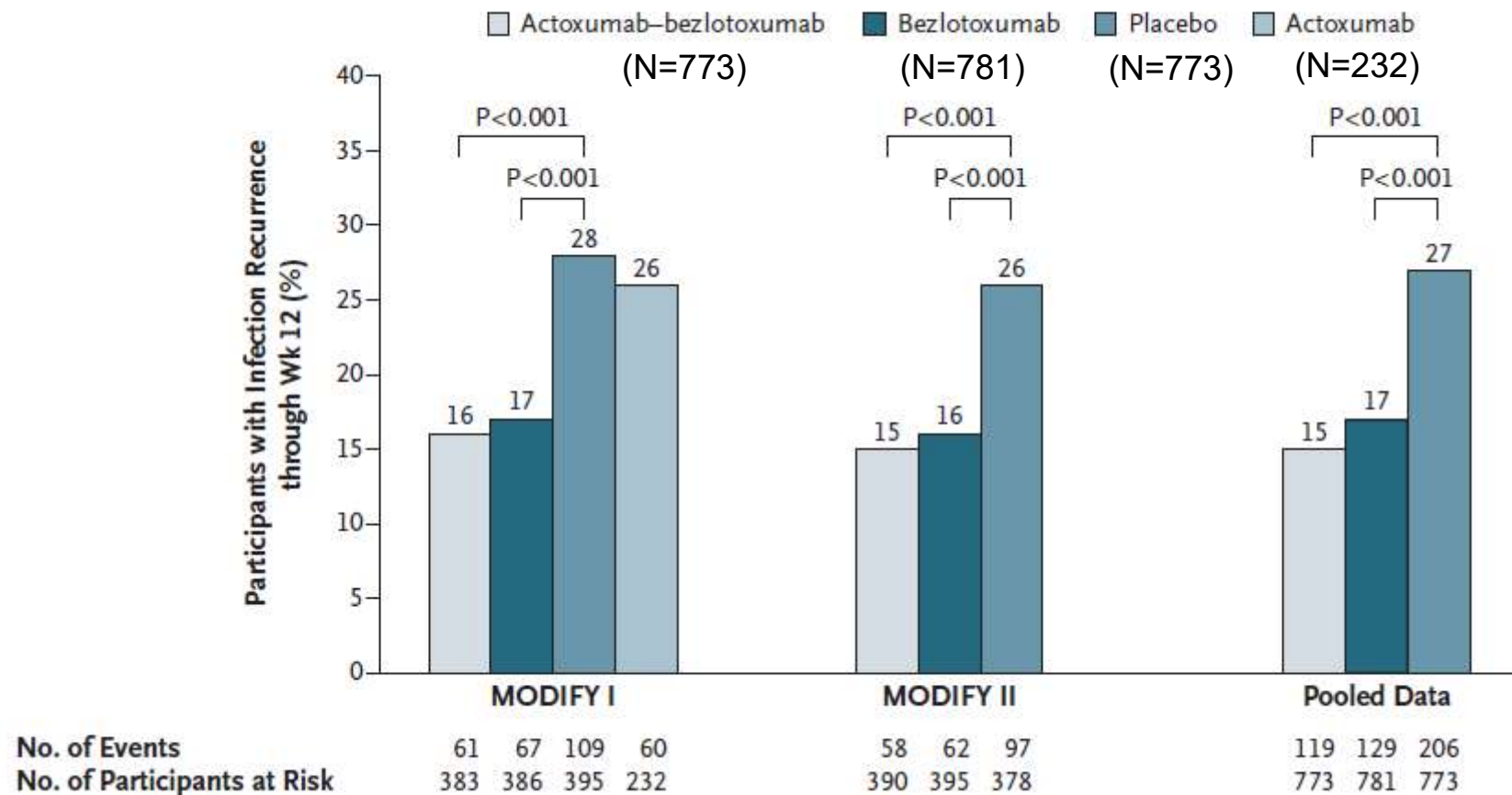
Transplantation de microbiote fécal (TMF)



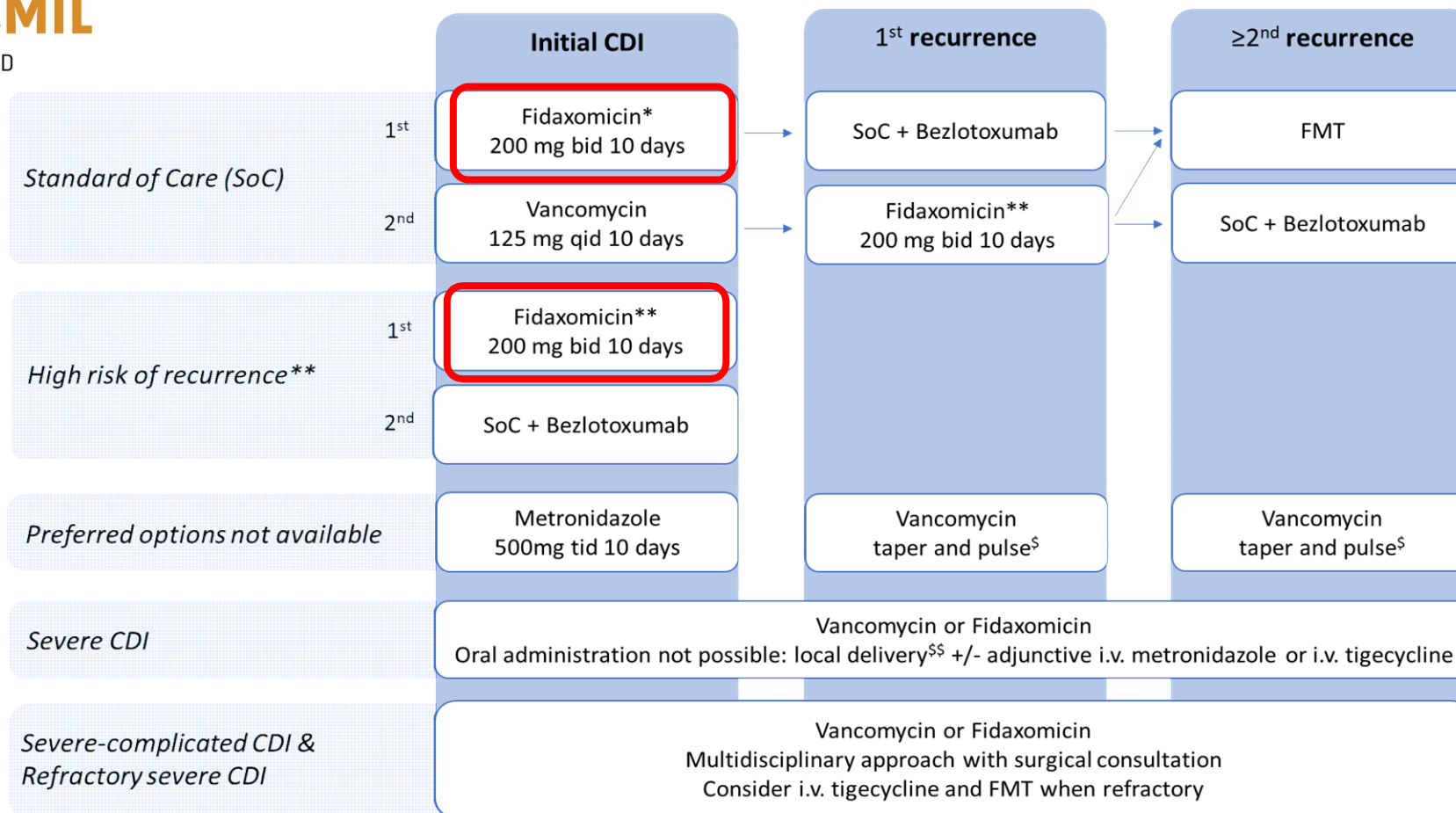
- **Absence de différence significative au niveau des effets indésirables**

Anticorps monoclonaux anti-toxine de *C. difficile*

Bezlotoxumab, Zimplava



Actualisation des recommandations européennes



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

[§] Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

^{§§} Rectal or nasoduodenal delivery

Nouveaux traitements dans les pipelines

Companies	Drug	Indication	Development
Acurx Pharmaceuticals	ibezapolstat	ICD treatment	Phase II
Summit	Ridinilazole (formerly known as SMT19969)	ICD treatment	Phase III
ViroPharma	VP20621 ¹	Recurrence prevention	Phase II

<https://clinicaltrials.gov/>

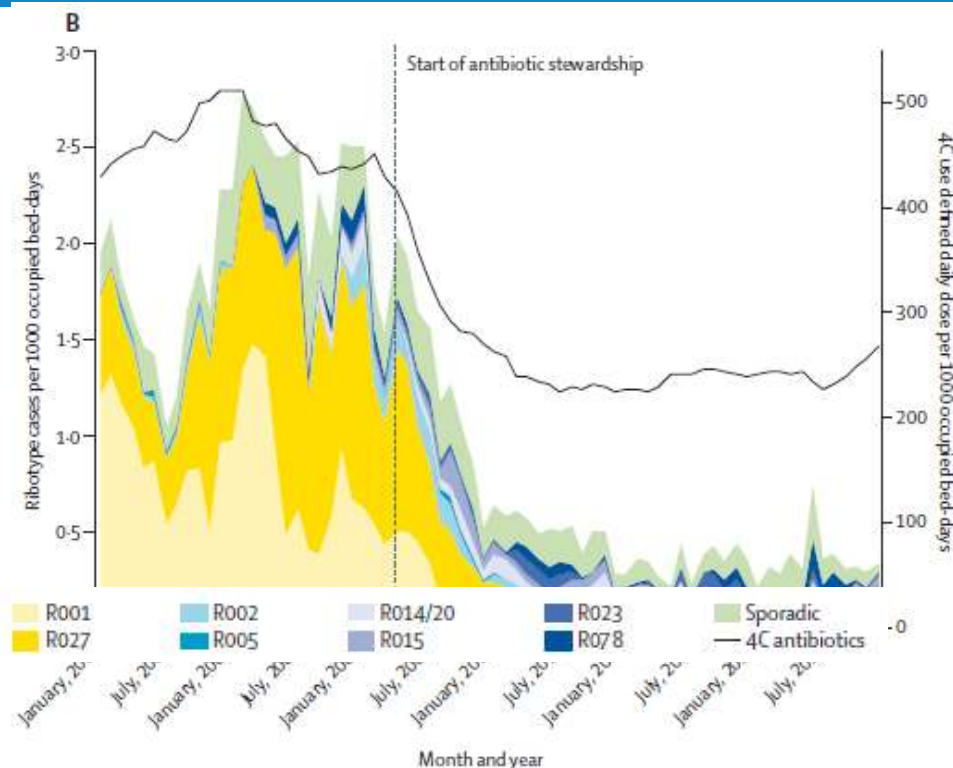
¹ Gerding DN, JAMA. 2015 May 5;313(17):1719-27. doi: 10.1001/jama.2015.3725.

² Lowy et al., NEJM 2010, 362, 197

Prévention des ICD

Impact de la restriction des ATB

- Ecosse, 1997-2012
- Programme national de réduction (-50%) de la ciprofloxacine, de la clindamycine, des céphalosporines et de l'amoxicilline-acide clavulanique (2009)
- réduction relative de 68 % de l'incidence des ICD hospitalières et de 45% des ICD communautaires



	Without intervention	With intervention	Marginal difference in <i>Clostridium difficile</i> prevalence density			<i>C. difficile</i> infection cases prevented per year (95% CI)
			Absolute reduction (95% CI)*	p value	Relative reduction (95% CI)†	
Hospitals						
Hospital antibiotic stewardship (May, 2009; per 1000 occupied bed-days)	1.562	0.550	1.01 (0.268 to 1.76)	0.0077	68% (33 to 76)	374 (99 to 648)
Community						
Primary care antibiotic stewardship (May, 2009; per 100 000 inhabitant-days)	0.151	0.102	0.049 (0.011 to 0.087)	0.0086	32% (8 to 57)	85 (22 to 150)
Indirect effects of hospital antibiotic stewardship (May, 2009; per 100 000 inhabitant-days)‡	0.136	0.102	0.034 (-0.001 to 0.074)	0.0586	25% (0 to 42)	58 (-2 to 128)
Combined (per 100 000 inhabitant-days)	0.185	0.102	0.083 (0.045 to 0.121)	<0.0001	45% (31 to 54)	143 (78 to 208)

Prévention des ICD

Vaccination

– En cours d'évaluation

Vaccin SANOFI

- Vaccin toxoïde à partir de toxines A et
- un essai de phase 3 (9302 patients)
- Analyse intermédiaire non concluante → abandon

Vaccin PFIZER

- Vaccin → toxines A et B recombinantes inactivées
- Phase 3 (17524 participants; prévention de 31% contre le 1er épisode d'ICD, diminution de la durée et la sévérité des épisodes)

Vaccin VALNEVA

- Vaccin protéine chimérique recombinante (domaine c-ter, 12 aa)
- Phase 2: séroconversion 83% tox B et 97% tox A

Prévention de la transmission croisée

- Diagnostic rapide des ICD
- Isolement géographique / *cohorting*
 - Chambre seule
 - Toilettes privatives
- Précautions complémentaires « contact »
 - matériels dédiés (stéthoscopes, brassards tension...)
 - renforcement du port de gants
 - hygiène des mains à l'eau et au savon après retrait des gants (***situation épidémique ou hyperendémique***)
 - entretien des locaux (produit **sporicide**)
 - levée 48-72h après fin des symptômes



JANVIER 2023

» PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES

CONTACT RENFORCEES *C.d* »

PROFESSIONNELS

1. Désinfection des mains avec PHA

À l'entrée dans la chambre



2. Sur-blouse et gants dès l'entrée dans la chambre



3. À la sortie de la chambre

- retrait des gants et sur-blouse
- puis lavage des mains au savon doux
- puis PHA



NB : Bionettoyage : 2 x jour avec Oxy'floor®
- linge, vaisselle : procédure habituelle
- tri des déchets : DASRI à l'intérieur de la chambre

PATIENT

Chambre individuelle

Lavage des mains au savon doux et désinfection avec PHA

Dès la sortie de la chambre



VISITEURS

Désinfection des mains avec PHA

À l'entrée dans la chambre



Sur-blouse

À l'entrée dans la chambre



Lavage des mains savon doux + PHA

Dès la sortie de la chambre



DÈS LA SORTIE DE LA CHAMBRE : LAVAGE DES MAINS SAVON DOUX + RINÇAGE + DÉSINFECTION DES MAINS AVEC PHA

Conclusions

- **L'incidence des ICD en France est relativement faible**
 - mais le diagnostic d'ICD est sous-estimé
- **Le profil de patients atteint d'ICD a changé**
 - formes communautaires
 - rechercher systématiquement CD dans les coprocultures
- La mise en évidence des **toxines libres** « signe » la maladie
- Le clone épidémique 027 représente moins de **5% des souches**
 - des épidémies surviennent encore dans les ES
- **La prévention de la transmission croisée**
 - Précautions contact « renforcées »

Remerciements

- **Centre national de référence sur *C. difficile***
 - *Dr Jeanne Couturier*
 - *Dr Imane Mostaghat*
 - *Dr Catherine Eckert*
 - *Dr Valérie Lalande*
 - *Solveig Luce*
 - *Muriel Ehmig*
 - *Yasmine Roukoz Diab*