

Infections à *Clostridium difficile*

Catherine Eckert, Frédéric Barbut

Laboratoire *Clostridium difficile* associé au CNR des Bactéries Anaérobies

Hôpital Saint Antoine, Paris

Groupe de Recherche Clinique N°2 « EPIDIFF »



6^{ème} Journée de Formation et d'Information destinée
aux EHPAD d'Ile-de-France
Prévention du risque infectieux en EHPAD

2 avril 2015



Clostridium difficile

(Bartlett JG et al., Ann Int Med. 2006)



Bactériologie

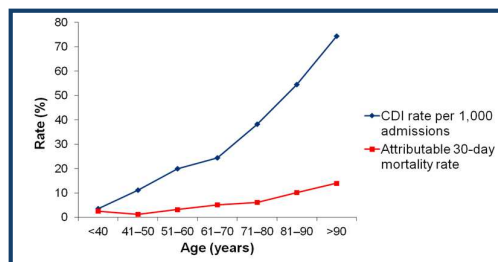
- BGP anaérobie strict
- Sporulé
- Souches toxigènes (pathogènes)
 - Toxine A = « entérotoxine »
 - Toxine B = « cytotoxine »
- non toxigènes (non pathogènes)

Clinique

- 3% de portage asymptomatique chez l'adulte
- 10-25% des diarrhées post-ATB
- > 95% des colites pseudomembraneuses (CPM)
- 10% des diarrhées nosocomiales
- Complications :
 - Mégacôlon toxique, perforation digestive, choc septique (<10 %)
 - **Récidives env. 25%**

Facteurs de risque d'ICD

- Antibiotiques
- Comorbidités (cancer...)
- Durée d'hospitalisation
- IPP
- Age > 65 ans...



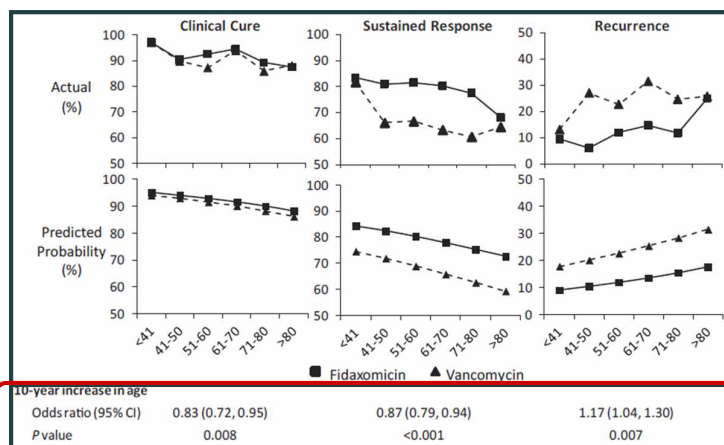
Bignardi *et al.*, JHI, 1998
Gerding DN, CID 2004
Loo V., NEJM 2011
Loo *et al.* NEJM 2005

➤ L'incidence et la mortalité attribuable liées aux ICD augmentent avec l'âge

Age élevé = facteur de risque de:

- Forme plus sévère
- Récidives
- Mortalité (attribuable ou contributive)
- Taux de guérison plus faible

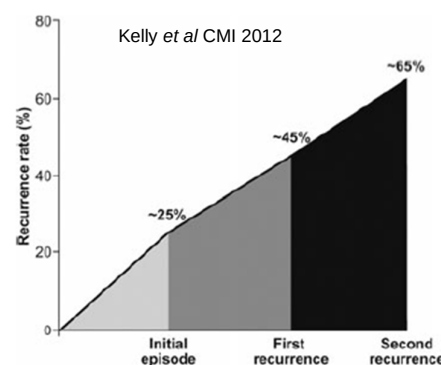
Morrison *et al.* CID 2011
Simor JAGS 2010



Louie *et al.* JAGS 2013

Les récidives d'ICD

- 25% après un 1^{er} épisode, 40% après une 1^{ère} récidue (augmentation du risque de récides multiples)
- Survenue d'un nouvel épisode d'ICD dans les 8 semaines suivant un 1^{er} épisode¹
- Rechute ou réinfection²
- FDR récides^{1,3,4} :
 - **âge** > 65 ans
 - ATB concomitants
 - sévérité pathologie sous-jacente
 - durée hospitalisation
 - immunité
- Surcoût important⁵ :
 - Surcoût moyen d'une ICD par séjour 9 024 €
 - Surcoût annuel des récides 28,55 M €



1. Debast *et al.*, CMI 2013
2. Barbut *et al.*, JCM 2000
3. Denève *et al.* Int. J. Antimicrob. Agents 2009
4. Kyne *et al.*, Lancet 2001
5. Le Monnier *et al.* RICAI 2013

Epidémiologie

- **À l'hôpital : 1 infection toutes les 436 admissions¹**
 - type de services
 - pression antibiotique
 - mesures d'isolement en place
 - densité de prescription
- **Nosocomiales dans >70% des cas^{2,3}**
 - souvent épidémiques
- **Portage asymptomatique plus fréquent que l'infection⁴**
 - 5,8% acquisition: 3% porteurs asymptomatiques - 2,8% ICD
- **Portage fréquent notamment en SSR/SLD**
 - Allemagne **4,2%** (0-10%) pts **colonisés par 1 souche tox** en maison de retraite (vs 0,4% population générale)⁵
 - Irlande **7%** pts **porteurs asymptomatiques de souches tox⁶**

1. Bauer *et al.* Lancet 2011

2. Svenugsson B *et al.* J Clin Microbiol 2003

3. Barbut *et al.* ICHE 2007

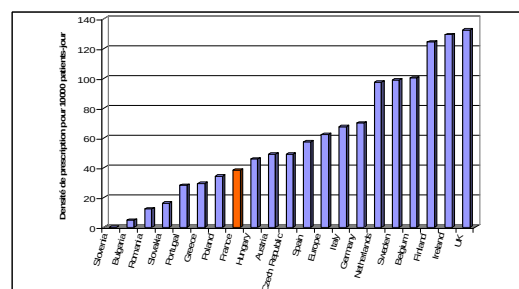
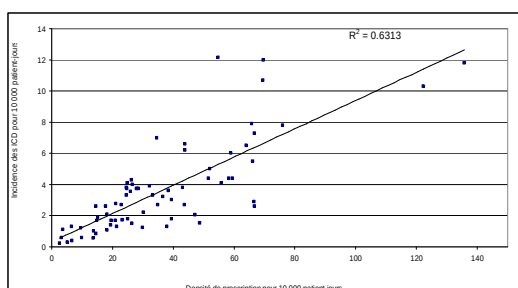
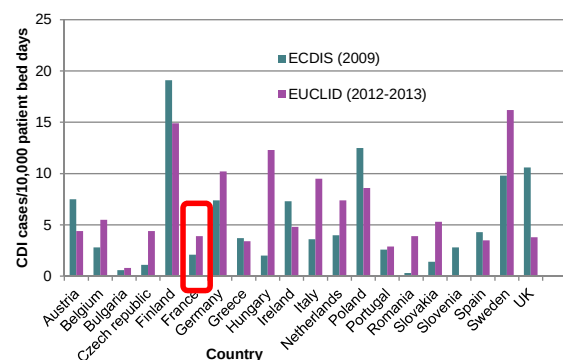
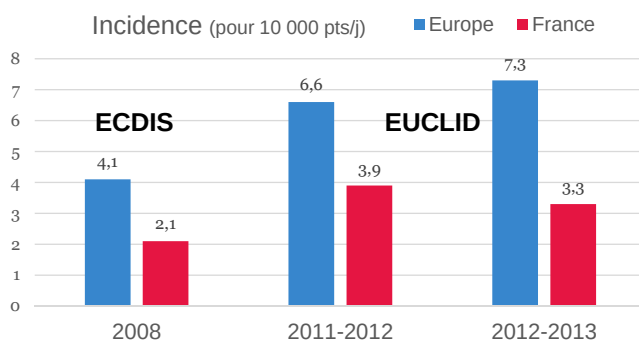
4. Loo *et al.* NEJM 2011

5. Arvand *et al.* PLOS one 2012

6. Ryan *et al.* Ir J Med Sci 2010

Enquêtes nationales et européennes

➤ Incidences^{1,2} : en **augmentation**



1. Bauer *et al.* Lancet 2011

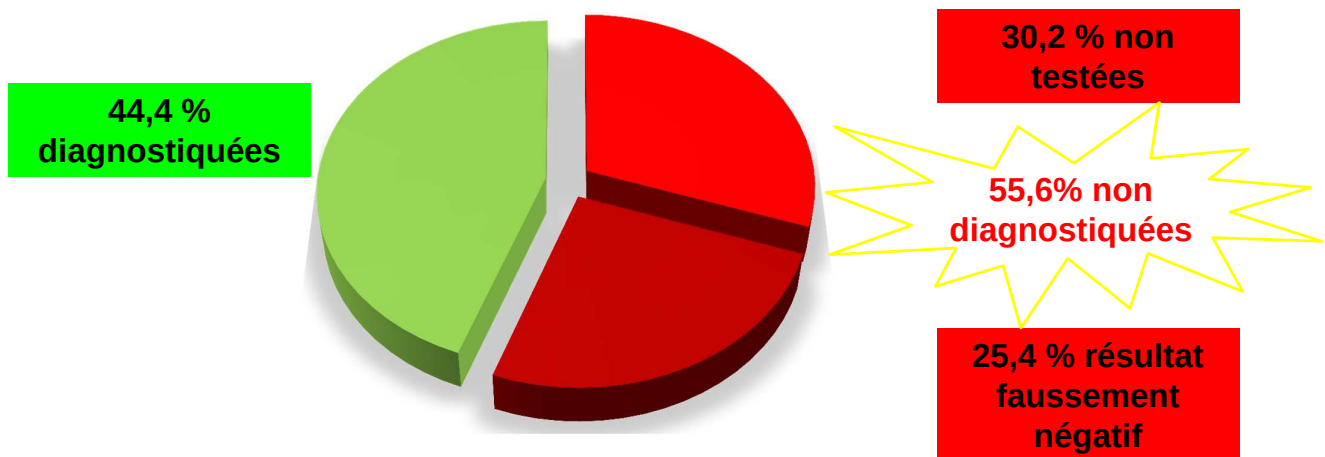
2. Davies *et al.* Lancet 2014

3. Barbut *et al.* Presse med 2015

Les infections à *C. difficile* sont sous diagnostiquées

- **55,6%** des ICD **NON diagnostiquées** par l'ES

(Analyse de 651 selles (70 ES) par le CNR , 9,7% des échantillons positifs à *C. difficile* toxigène)



➤ Estimation : Entre 4 160 et 6 935 ICD non diagnostiquées en 1 an

Barbut F *et al*, Presse médicale 2015

Traitement

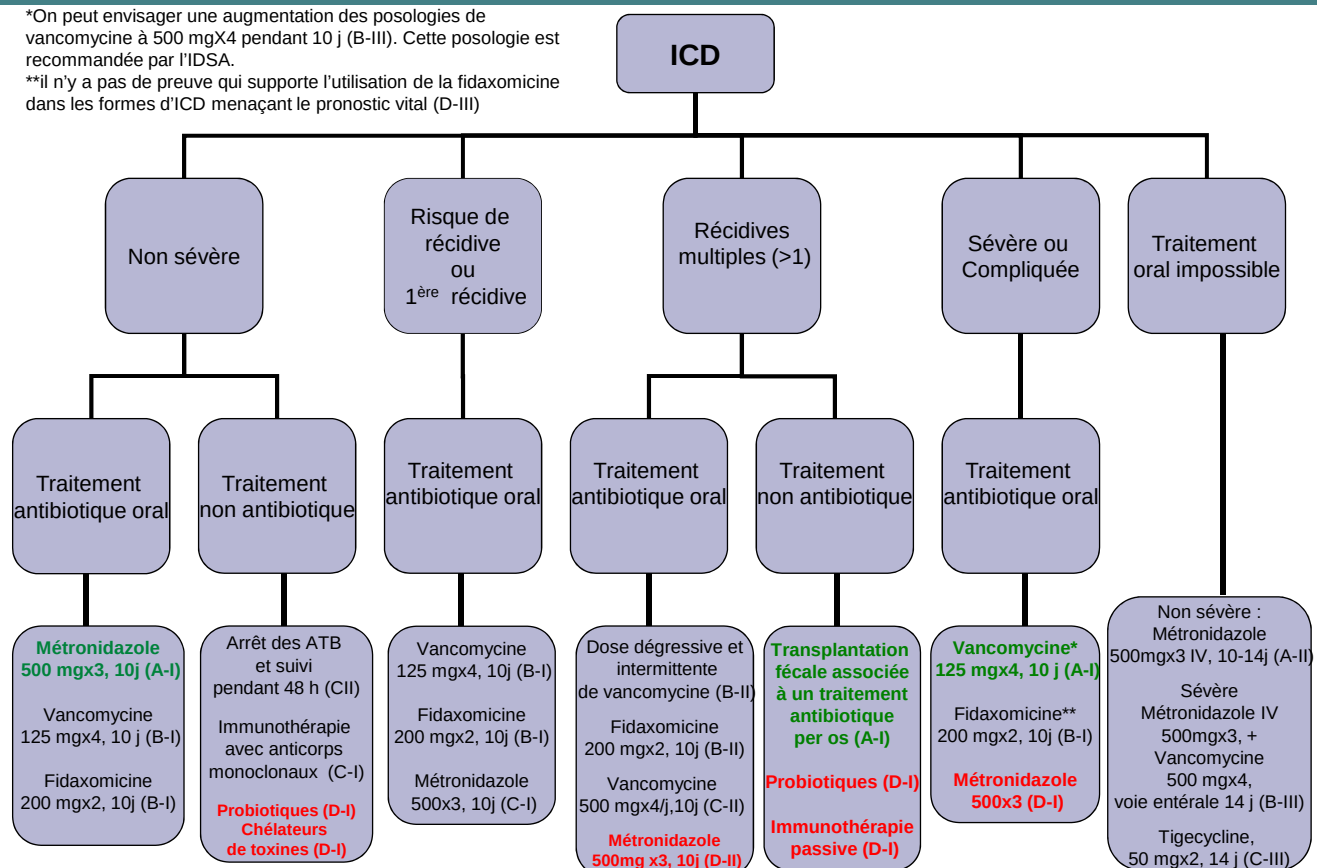
Clin Microbiol Infect. 2013 Oct 5; doi: 10.1111/1469-0691.12418. [Epub ahead of print]

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI).

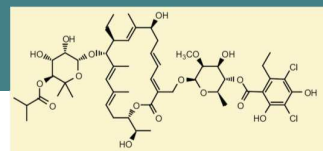
Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ: The Committee.

*On peut envisager une augmentation des posologies de vancomycine à 500 mgx4 pendant 10 j (B-III). Cette posologie est recommandée par l'IDSA.

**il n'y a pas de preuve qui supporte l'utilisation de la fidaxomicine dans les formes d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III)



Fidaxomicine



	Essai 003* (Amérique du nord) (n=629)			Essai 004 (Europe et Amérique du Nord) (n=536)		
	Guérison clinique (%)	Récidives (%)	Guérison globale (%)	Guérison clinique (%)	Récidives (%)	Guérison globale (%)
Fidaxomicine (200 mgx2, 10j)	88.2	15.4	74.6	91.7	12.8	79.6
Vancomycine (125 mgx4, 10j)	85.8	25.3	64.1	90.6	25.3	65.5
		P<0.01	P<0.01		P<0.01	P<0.01

➤ Efficacité clinique de la fidaxomicine à la fin du traitement : équivalente à celle de la Vancomycine
 Traitement par fidaxomicine entraîne significativement **moins de récidives** à 28 j

1. Crook, DW, CID 2012,
2. Louie, *et al.* N Engl J Med 2011
3. Cornely, *et al.* Lancet ID 2012

TMF: revue de la littérature

REVIEW ARTICLE

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Ethan Gough,¹ Henna Shaikh² and Ameer R. Manges^{1,3}
 Departments of ¹Epidemiology Biostatistics and Occupational Health, and ²Biology, McGill University, and ³Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

317 pts (recurrent or relapsing CDI or PMC)
 27 case series and reports
 Disease resolution : **92%**

124 pts (recurrent/refractory CDI)
 20 case series, 15 reports, 1 randomized controlled study
 Resolution of diarrhea : **83%**

Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease

B. Guo*, C. Harstall*, T. Louie[†], S. Veldhuyzen van Zanten[‡] & L. A. Dieleman[§]

UNIVERSITY of York
 Centre for Reviews and Dissemination

NHS
 National Institute for Health Research

Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis

Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH

273 pts
 Clinical resolution : **89.7%**

J Clin Gastroenterol. 2014 Sep;48(8):693-702. doi: 10.1097/MCG.000000000000046.

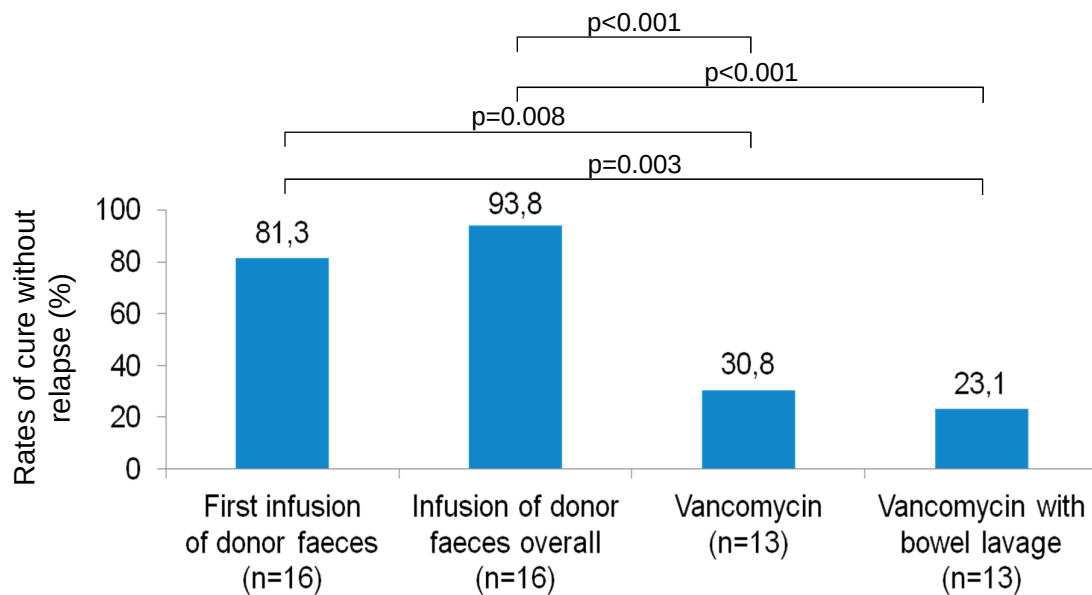
Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review.

Cammarota G¹, Ianiro G, Gasbarrini A.

536 pts
 20 case series, 15 case reports, 1 randomized controlled study
 Resolution of diarrhea : **87%**

1. Gough *et al.* Clin Inf Dis 2011
2. Guo *et al* Aliment Pharmacol Ther 2012
3. Kassam *et al* Am J gastroenterol 2013
4. Cammarota J Clin Gastroenterol 2014

TMF: 1^{er} essai randomisé¹



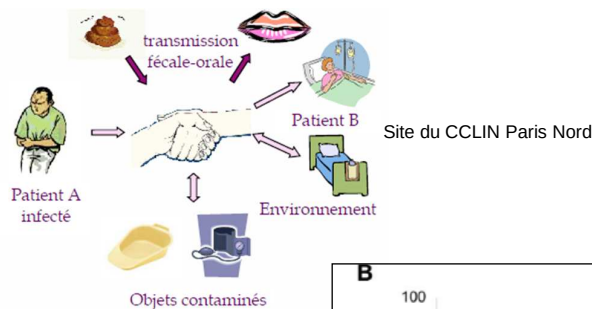
- Interruption précoce de l'essai après analyse intermédiaire
- **Supériorité significative de la TMF**/ 2 autres bras de l'étude

1. van Nood *et al.* N Engl J Med 2013

Transmission de *C. difficile*

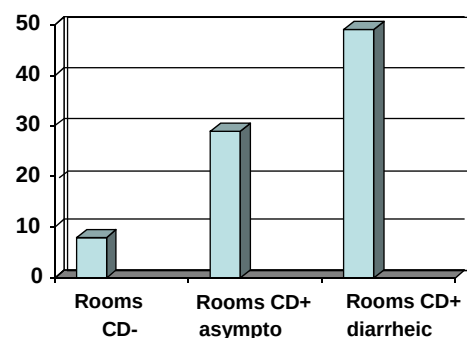
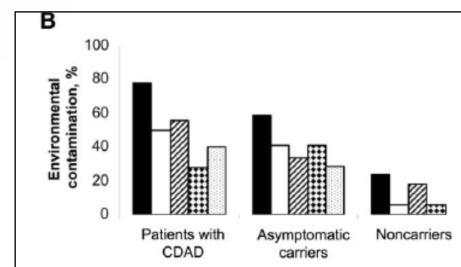
➤ Transmission

- Mains des soignants
- Environnement ++



➤ Rôle de l'environnement

- La **contamination de l'environnement** est importante¹
- Les **spores** persistent des mois^{2, 3}
- Elles **résistent** à la plupart des **désinfectants**

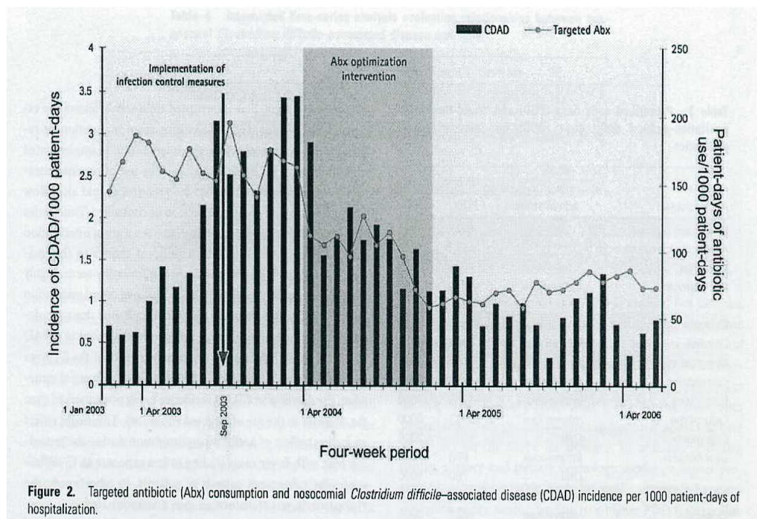


1. McFarland LV, NEJM 1989
 2. Otter and French. JCM 2009
 3. Wagenvoort *et al.* JHI 2011

20 juin 2008

➤ Prévention primaire

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



Comparaison de séries temporelles, période épidémique 027
-20% consommation ATB et -60% ICD nosocomiale

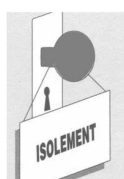
Valiquette et al CID 2007



20 juin 2008

➤ 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)



Conclusions

- **Augmentation de l'incidence des ICD en France**
 - Réelle augmentation ?
 - Meilleure sensibilisation des cliniciens ?
 - Méthodes plus sensibles ?
- **Le diagnostic d'ICD reste sous-estimé**
- **L'incidence dépend :**
 - De la densité de prescription
 - Des méthodes diagnostiques (toxines libres vs souche toxigènes)
Besoin de standardiser le diagnostic et de réactualiser les recommandations
 - L'incidence est un reflet de la politique ATB et des PCC
- **Rôle important de l'environnement** dans la transmission
- De **nouveaux traitements** sont disponibles (FDX, TMF)