

XXVII^e Congrès National de la Société
Française d'Hygiène Hospitalière

1, 2 et 3 juin 2016



Augmentation des infections à *C. difficile* Mythe ou réalité ?



Bruno Hubert
Cire des Pays de la Loire, Santé Publique France



Frédéric Barbut
Centre National de Référence pour *Clostridium difficile*

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

Nom de l'intervenant : Bruno HUBERT

Je n'ai pas de liens d'intérêt potentiels à déclarer

Plan de la présentation

- *Clostridium difficile* : particularités
→ complexité de la surveillance
- Les modalités du diagnostic
 - Prescriptions
 - Outils diagnostics
- Les outils de la surveillance
 - Epidémiologie
 - Méthodes de typage

- Situation des ICD
 - Amérique du Nord
 - Europe
 - France
- Conclusion

Infection à *Clostridium difficile* : une surveillance particulièrement complexe

Caractéristiques cliniques

- Grande variabilité d'expression clinique de l'infection :
de la diarrhée simple à la colite pseudomembraneuse et au mégacolon toxique
→ variations de fréquence des diagnostics selon les perceptions et les protocoles
- Fréquence importante des récurrences : rechutes ou réinfections

Diagnostic microbiologique

- Complexe : souches toxigènes et non toxigènes (cytoxine)
- Anaérobie → culture difficile (profil de sensibilité aux antibiotiques)

Pression ATB

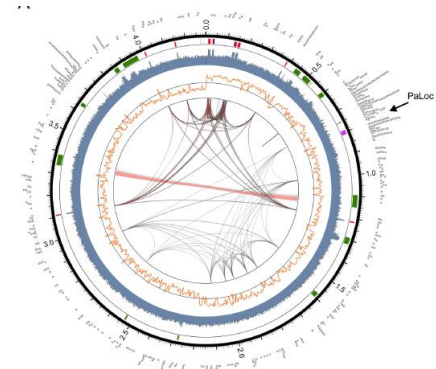
Résistance à certaines classes d'ATB

Plasticité du génome (Sebahia M, Nature genetics 2006)

11% du génome constitué d'éléments mobiles.

Potentiellement responsables de l'adaptation de *C difficile* à son environnement.

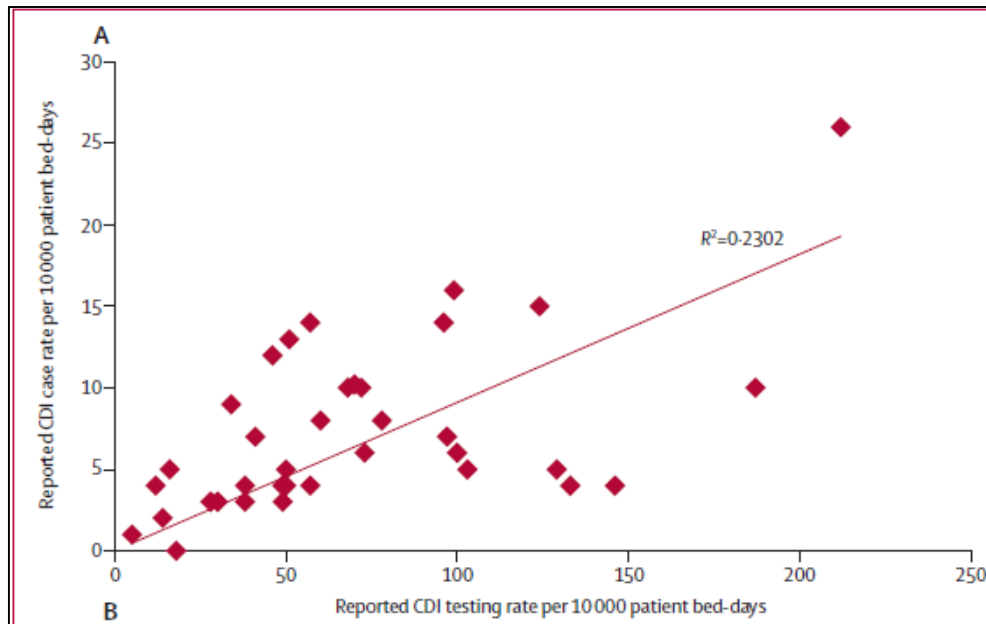
- Production de toxines
- Sensibilité aux antibiotiques
- Aptitude à la sporulation.



Densité de prescription de la recherche de *C difficile* et incidence des ICD

Europe

Incidence
ICD/10 000 p-
jrs



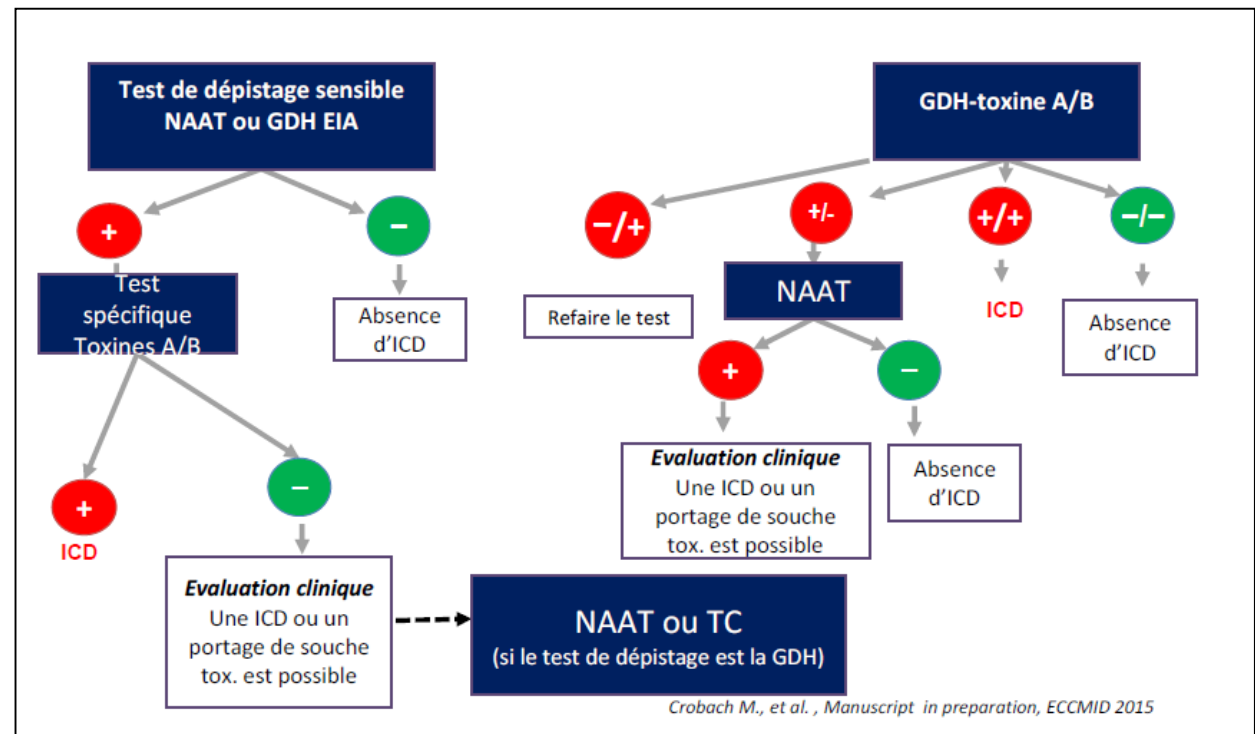
Taux de recherche de
C. difficile /10 000 p-jrs

1. Davis *et al Lancet ID* 2014
2. Barbut *Presse Med* 2015

Un diagnostic biologique complexe

Recommandations ECSMID 2015

- Algorithme de diagnostic en 2 ou 3 étapes



Impact de l'utilisation de la PCR : augmentation de l'incidence observée des ICD

Evolution de la prévalence et de l'incidence des ICD après utilisation d'un test EIA et de la PCR pendant des périodes de 3 mois¹

PCR vs test immuno-enzymatique :

- Augmentation de la sensibilité
- Baisse de la spécificité → Faux positifs

→ Incidence x 2

	EIA	PCR	p
No. of lab specimens	2,579	2,534	
Mean no. (%) positive	167 (6.5)	382 (15.1)	<0.001
CDI rates*	4.9	10.3	<0.001

*Cases per 10,000 patient-days ; EIA, enzyme immunoassay; PCR, polymerase chain reaction

Quelle surveillance des ICD?

Surveillance

- Type de recueil
 - Données individuelles
 - Données agrégées par période
- Durée de la surveillance
 - Ponctuelle (quelques mois)
 - Permanente
- Nécessité de classement des cas par origine de l'acquisition (noso, ambulatoire,..)
- Choix de dénominateurs adéquats
 - Nombre de lits-jours
 - Nombre d'admissions
- Indicateurs
 - de sévérité (facultatifs)
 - de qualité (densité de prescription)
 - Type d'établissement

Signalements

Formes sévères – cas groupés : alerte à visée de soutien ou d'intervention (E-sin)

Bases de données médico-administratives

- PMSI
- Mortalité

Méthodes de typage

- Utilité +++ pour analyser les évolutions d'incidence :
 - Identifier de nouveau génotype
 - Situations de prédominance clonale
 - Intérêt de compléter avec profils de sensibilité aux ATB, de gènes régulateurs de production de toxines.

- Méthodes de typage variables selon les objectifs et les continents (Amérique du Nord vs Europe) :
 - Toxinotype
 - REA (restriction d'endonucléase)
 - PFGE (électrophorèse en champ pulsé)
 - Ribotypie - PCR
 - MLVA (multiple-locus...)

Ne facilite pas les comparaisons Europe – Amérique

XXVII^e Congrès National de la Société
Française d'Hygiène Hospitalière

1, 2 et 3 juin 2016



Situation en Amérique du Nord

C. difficile en 1974

ANNALS 
of Internal Medicine

OCTOBER 1974 • VOLUME 81 • NUMBER 4

Published Monthly by the American College of Physicians

Clindamycin-Associated Colitis

A Prospective Study

FRANCIS J. TEDESCO, M.D., ROBERT W. BARTON, M.D., and DAVID H. ALPERS, M.D.,
St. Louis, Missouri

Années 90 : Epidémies US NAP2- REA J - ribotype 001



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ▾ ISSUES ▾ SPECIALTIES & TOPICS ▾ FOR AUTHORS ▾

ORIGINAL ARTICLE

Epidemics of Diarrhea Caused by a Clindamycin-Resistant Strain of *Clostridium difficile* in Four Hospitals

Stuart Johnson, M.D., Matthew H. Samore, M.D., Kylie A. Farrow, B.Sc., George E. Killgore, Dr.P.H., Fred C. Tenover, Ph.D., Dena Lyras, Ph.D., Julian I. Rood, Ph.D., Paola DeGirolami, M.D., Aldona L. Baltch, M.D., Mary Ellen Rafferty, R.N., Suzanne Pear, R.N., and Dale N. Gerding, M.D.
N Engl J Med 1999; 341:1645-1651 | November 25, 1999 | DOI: 10.1056/NEJM199911253412203

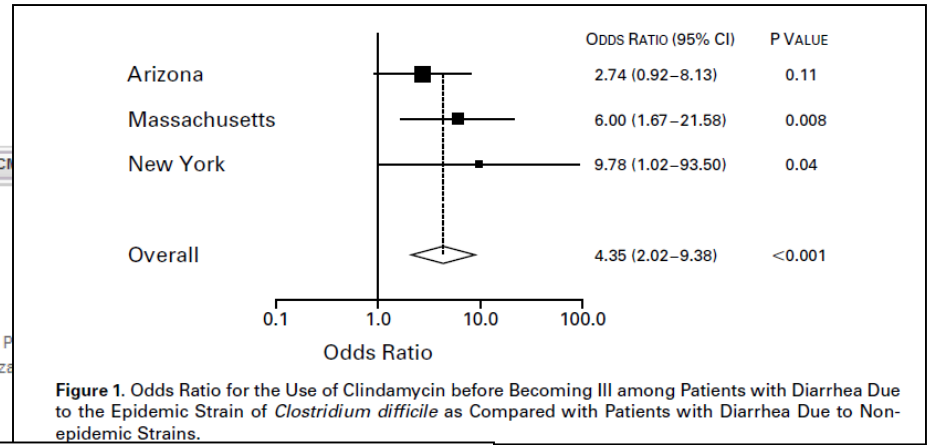


TABLE 2. ANTIMICROBIAL-RESISTANCE PROFILES OF REPRESENTATIVE ISOLATES OF THE EPIDEMIC STRAIN OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* AT EACH HOSPITAL AND CONTROL STRAINS.*

DRUG	EPIDEMIC STRAIN				CONTROL STRAIN		
	J9 (NEW YORK)	J7 (ARIZONA)	J9p2 (FLORIDA)	J9 (MASSACHUSETTS)	CLINDAMYCIN- SUSCEPTIBLE (K12p)	CLINDAMYCIN- SUSCEPTIBLE (Y4)	CLINDAMYCIN- RESISTANT (B1)
	minimal inhibitory concentration (micrograms per milliliter)						
Clindamycin	>256	>256	>256	>256	0.75	0.75	>256
Erythromycin	>256	>256	>256	>256	0.5	0.50	>256
Ciprofloxacin	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Ampicillin	0.75	0.75	0.75	0.75	3.0	1.0	1.5
Tetracycline	0.06	0.06	0.06	0.06	0.09	0.05	12

2005 : NAP1-BI-027

Lancet 2005; 366: 1079-84

Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe

Michel Warny, Jacques Pepin, Aiqi Fang, George Killgore, Angela Thompson, Jon Brazier, Eric Frost, L Clifford McDonald

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2005

VOL. 353 NO. 23

CID 2005:41 (1 November)

Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec

Jacques Pépin,¹ Nathalie Saheb,² Marie-Andrée Coulombe,¹ Marie-Eve Alary,¹ Marie-Pier Corriveau,¹ Simon Authier,¹ Michel Leblanc,³ Geneviève Rivard,¹ Mathieu Bettez,¹ Valérie Primeau,¹ Martin Nguyen,¹ Claude-Émilie Jacob,¹ and Luc Lanthier²

CID 2005:40 (1 June) • 1591

Increasing Risk of Relapse after Treatment of *Clostridium difficile* Colitis in Quebec, Canada

Jacques Pépin, Marie-Eve Alary, Louis Valiquette, Evelyne Raiche, Joannie Ruel, Katalin Fulop, Dominique Godin, and Claude Bourassa

An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile*

L. Clifford McDonald, M.D., George E. Killgore, Dr.P.H., Angela Thompson, M.M.Sc., Robert C. Owens, Jr., Pharm.D., Sophia V. Kazakova, M.D., M.P.H., Ph.D., Susan P. Sambol, M.T., Stuart Johnson, M.D., and Dale N. Gerding, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

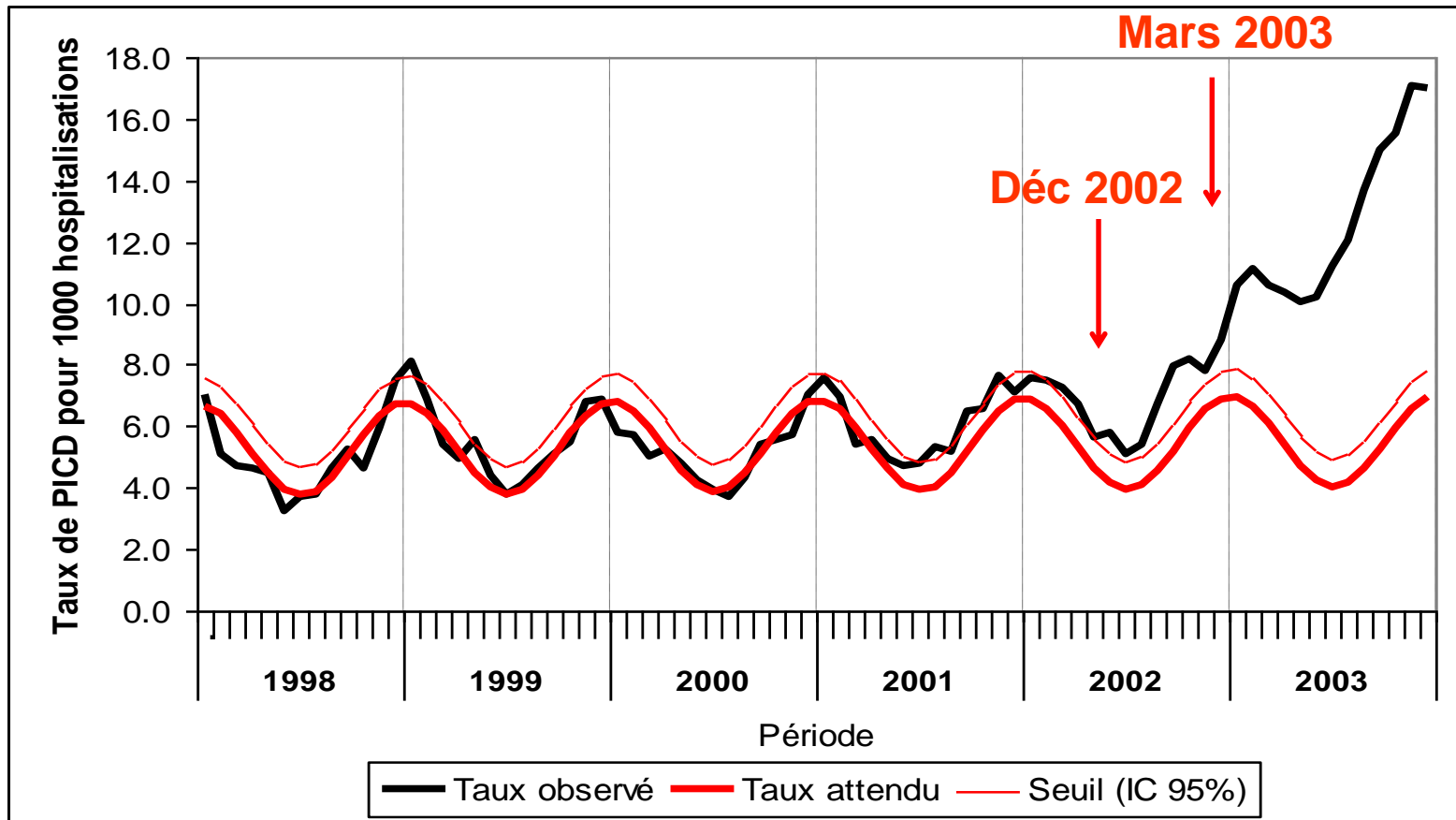
A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality

Vivian G. Loo, M.D., Louise Poirier, M.D., Mark A. Miller, M.D., Matthew Oughton, M.D., Michael D. Libman, M.D., Sophie Michaud, M.D., M.P.H., Anne-Marie Bourgault, M.D., Tuyen Nguyen, M.D., Charles Frenette, M.D., Mirabelle Kelly, M.D., Anne Vibien, M.D., Paul Brassard, M.D., Susan Fenn, M.L.T., Ken Dewar, Ph.D., Thomas J. Hudson, M.D., Ruth Horn, M.D., Pierre René, M.D., Yury Monczak, Ph.D., and André Dascal, M.D.

Clone NAP1- BI – ribotype 027

- Clone avec caractéristiques particulières :
 - virulence
 - production d'une toxine binaire additionnelle
 - et délétion du gène tcDC, régulateur de l'expression des toxines A et B
 - résistance aux (8-methoxy) quinolones (gatiflo-, moxifloxacin).
 - Aptitude à la sporulation
- Clone identifié antérieurement mais acquisition récente de la résistance aux fluoroquinolones

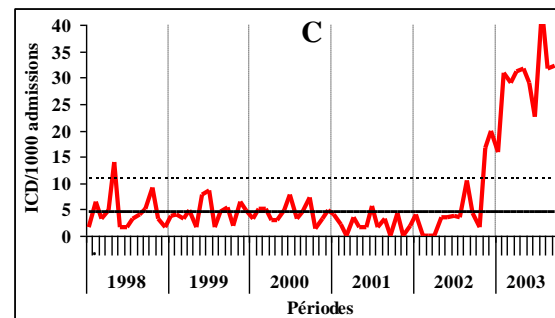
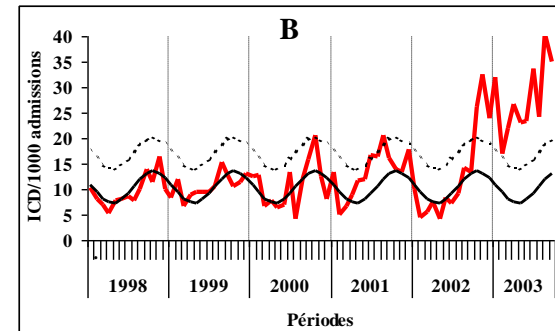
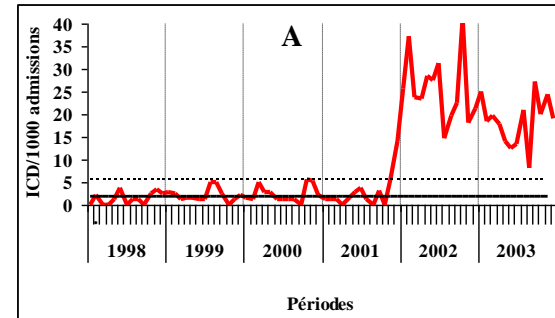
Taux d'ICD observés et attendus par période - Québec, 1998-2003



Dynamique de diffusion

exemple de 3 hôpitaux québécois

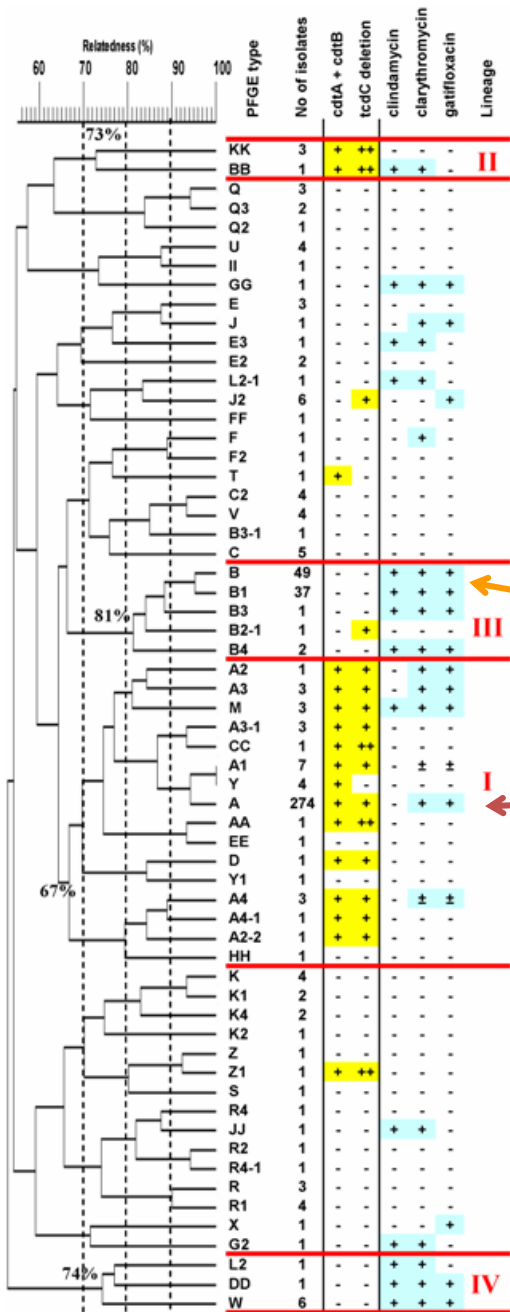
- Incidence de base variable (3 à 10/1000 admissions)
- Taux x 4 à 8 en quelques mois
- Diffusion inter-établissement progressive



PFGE 478 souches Québec, 2005

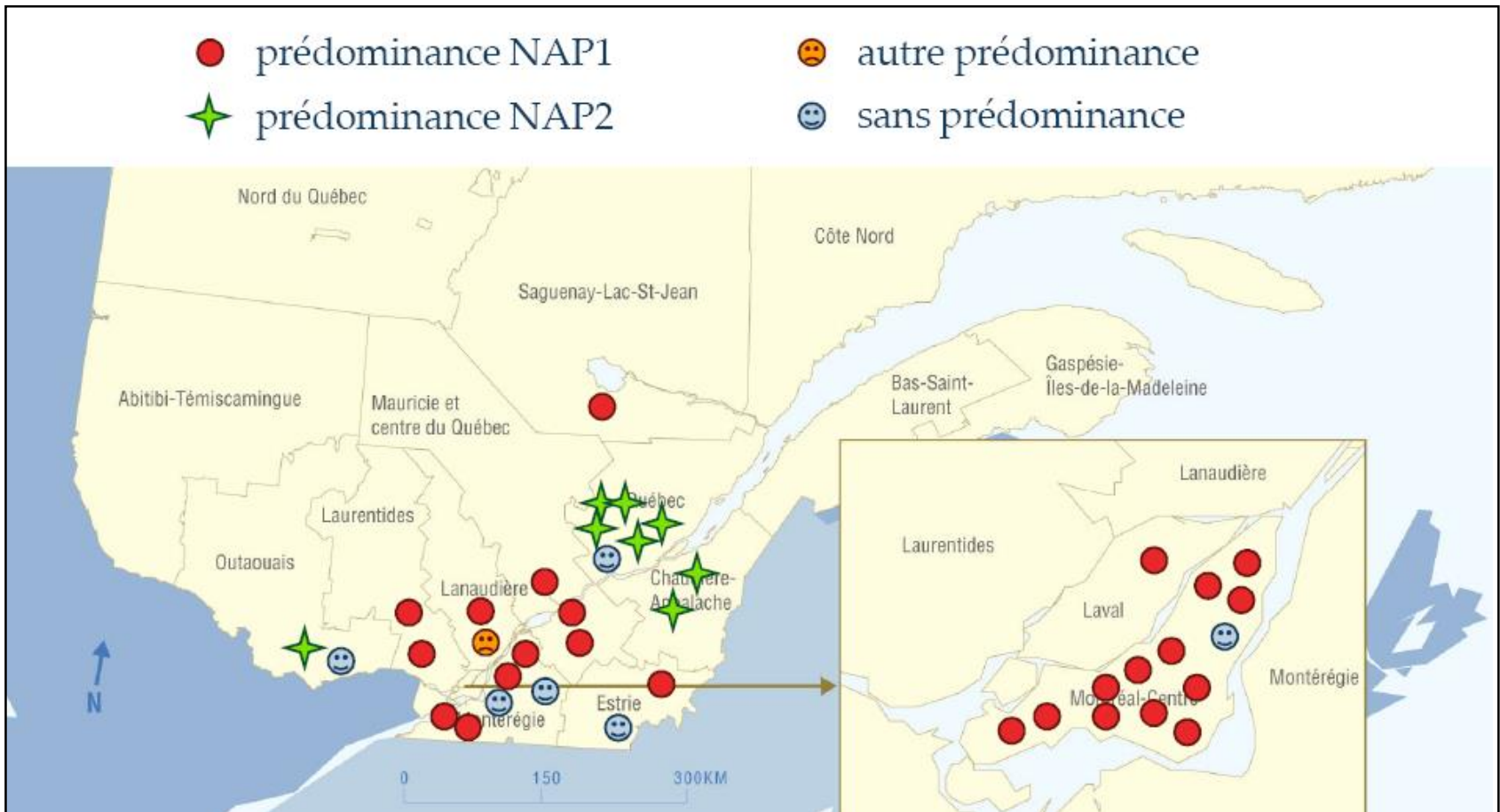
61 pulsovars ≠

- Toxine binaire
- Délétion de tcdC
- Sensibilité ATB



Pulsovars	%
NAP2 (ribotype 001)	18%
NAP1 (ribotype 027)	59%
Autres	23%

Distribution des génotypes en 2005



Incidence des ICD selon la prédominance clonale (janvier-avril 2005)

Prédominance clonale (≥ 50% des souches)	ICD/ 10 000p-jrs	Rapport de taux
Aucune	9.0	1
NAP2 (001)	13.6	1.5
NAP1 (027)	21.2	2.4
Total	17.3	

ICD et exposition aux ATB : NAP1 vs NAP2

NAP1/027

	OR *	95% CI
Clindamycine	1,6	[0,5 ; 4,8]
Céphalosporines	3,8	[2,2 ; 6,6]
Fluoroquinolones	3,9	[2,3 ; 6,6]

* OR ajustés

V Loo, NEJM 2005

NAP2/001

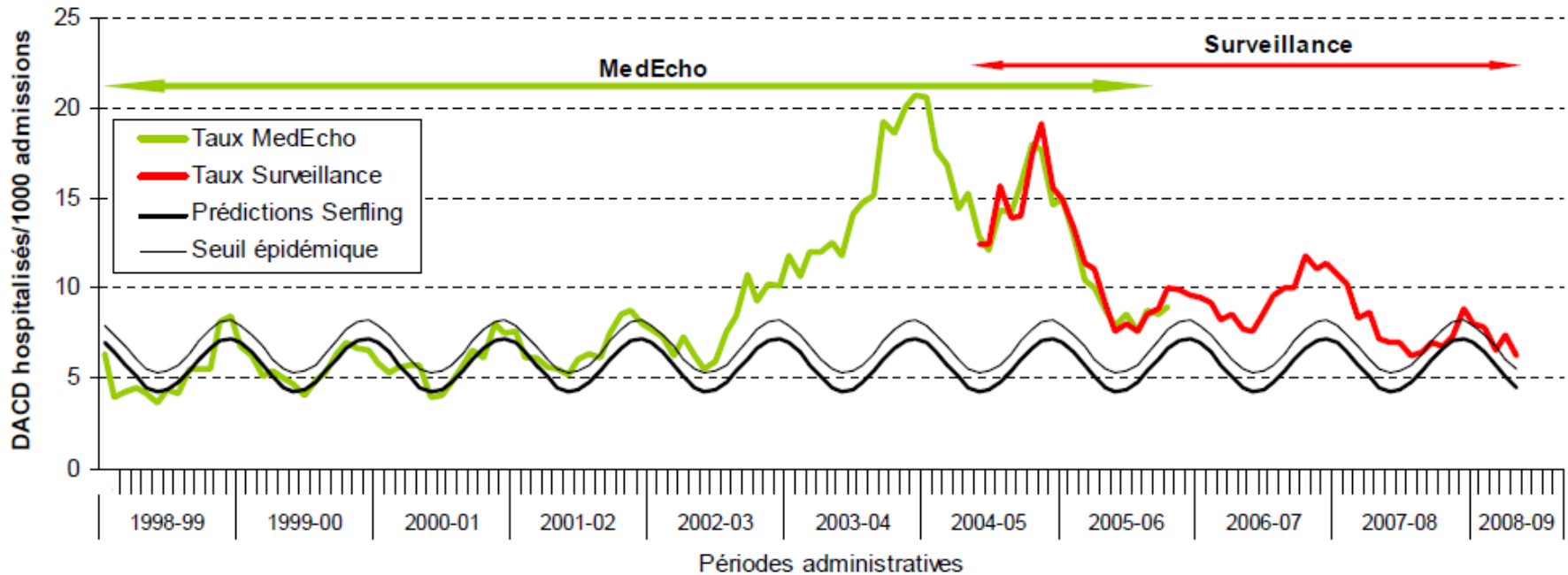
	OR *	95% CI
Clindamycine	13,6	[2,4 ; 76,4]
Céphalosporines	4,6	[1,4 ; 14,7]
Fluoroquinolones	1,7	[0,5 ; 5,1]

* OR ajustés

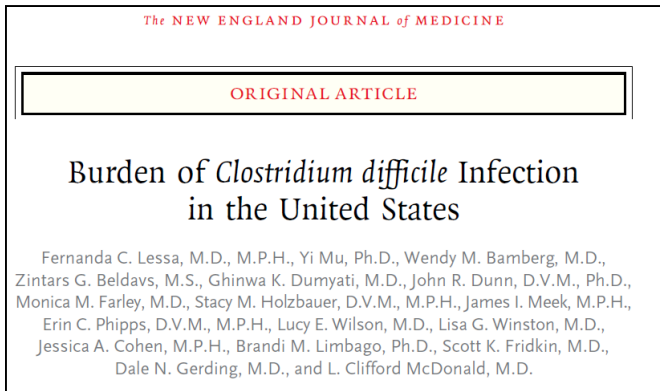
(source : BH - HDQ)

ICD au Québec - 1998-2009

MedEcho (PMSI) vs surveillance



Importance des ICD aux US 2011



- Incidence x2 entre 2000 et 2010
- 453 000 cas
- 83 000 1ères rechutes
- 29 000 décès
- NAP1 (ribotype 027)
 - Hôpital : 31%
 - Communautaire : 19%

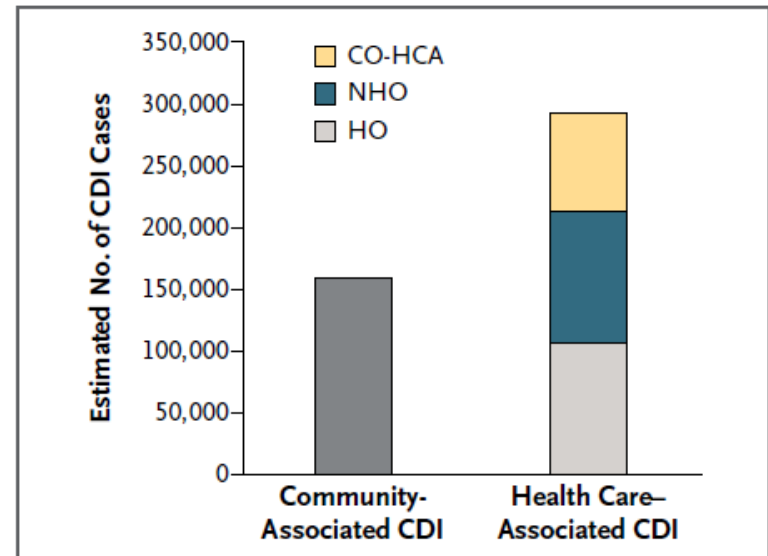


Figure 1. Estimated U.S. Burden of *Clostridium difficile* Infection (CDI), According to the Location of Stool Collection and Inpatient Health Care Exposure, 2011.

Of the estimated cases of community-associated CDI, 82% were estimated to be associated with outpatient health care exposure.¹¹ CO-HCA denotes community-onset health care-associated infection, HO hospital onset, and NHO nursing home onset.

XXVII^e Congrès National de la Société
Française d'Hygiène Hospitalière

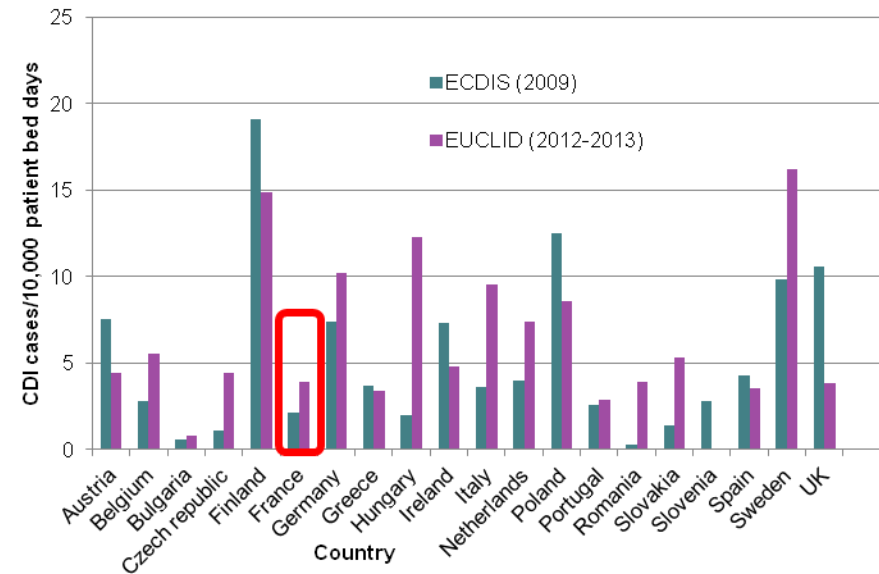
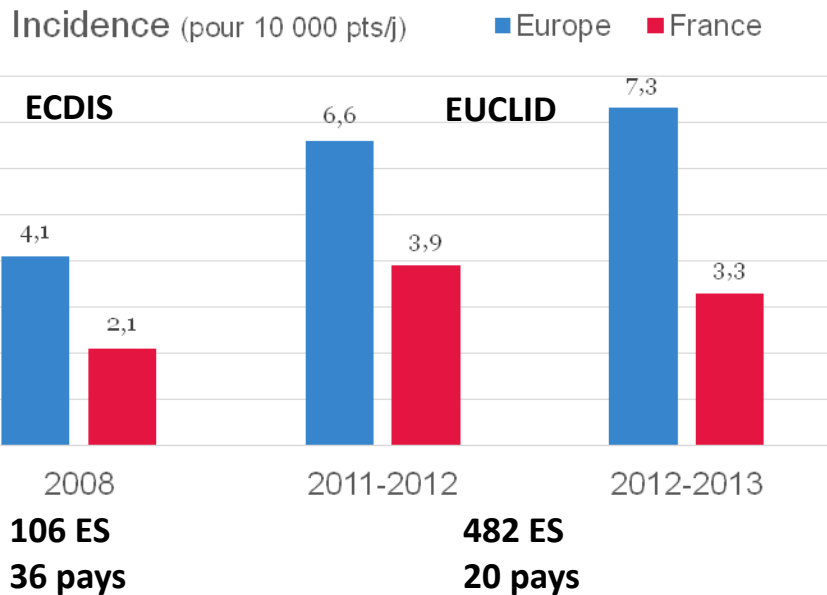
1, 2 et 3 juin 2016



Situation en Europe

Incidence des ICD en Europe

- L'incidence continue d'augmenter en Europe
 - Amélioration des techniques diagnostiques
 - Sensibilisation croissante des cliniciens
 - Diffusion du clone NAP1/027/BI en Europe de l'Est



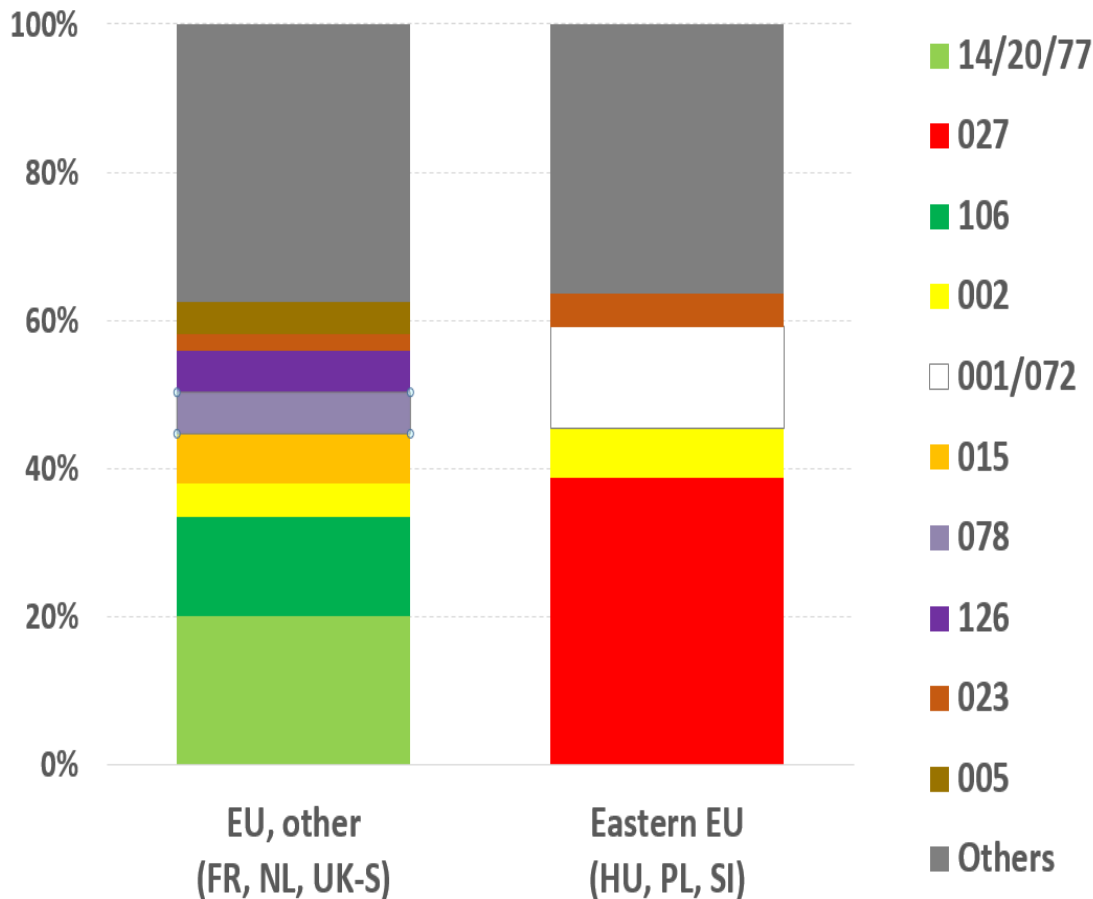
1. Bauer *et al* Lancet 2011
2. Davies *et al* Lancet 2014
3. Barbut *et al* Presse med 2015

PCR-ribotypes en Europe (EUCLID 2011)

- **Très grande diversité de ribotypes en Europe**
 - 2011 : 138 ribotypes différents (20 pays)
- **Majorité des pays (14/16) : grande variété sans clone dominant**
 - République Tchèque : ribotype 176 (35%)
 - Italie : ribotypes 018 (22%) et 356 (17%)
- **027 : le plus fréquent (18%)** grande disparité de répartition :
 - 89% sont isolés dans 4 pays
 - Allemagne (44% du total),
 - Hongrie (18%),
 - Pologne (16%)
 - Roumanie (12%)
 - **France 2,8% des souches (LuCID 2014-2015)**

Distribution des ribotypes, ECDC HAI-Net CDI surveillance, Jan-Feb 2016

PCR ribotype (N=223)



*'Eastern EU' as defined in Hajdu A. CDI in Eastern Europe: challenges and opportunities for surveillance. ECCMID 2016.

Source: ECDC, ECCMID, avril 2016

XXVII^e Congrès National de la Société
Française d'Hygiène Hospitalière

1, 2 et 3 juin 2016



En France

1, 2 et 3 juin 2016

Epidémie Nord Pas de Calais 2006-7

- 38 Etablissements de santé
- 526 cas
- dont 281 confirmés avec ribotype 027
- 1,6 cas/10 000 lits-jours (0,07 – 8)
- 22 mois

Birgand *et al* Eurosurv 2010

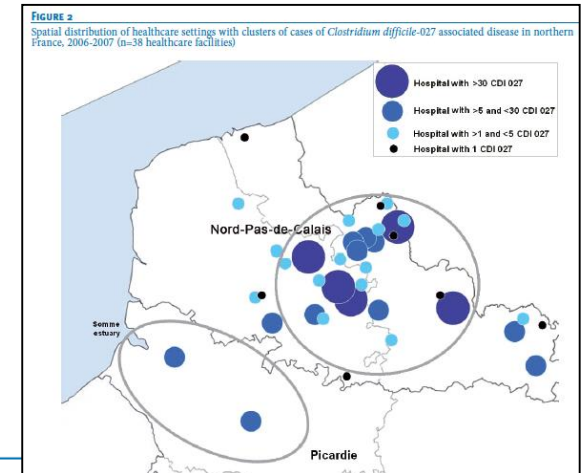
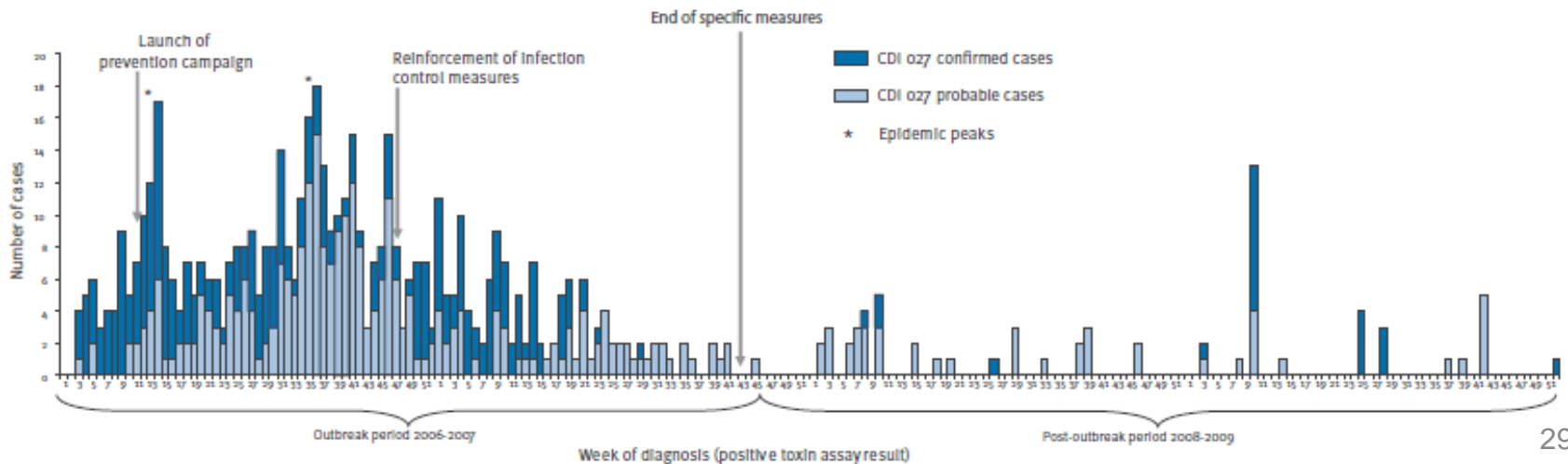
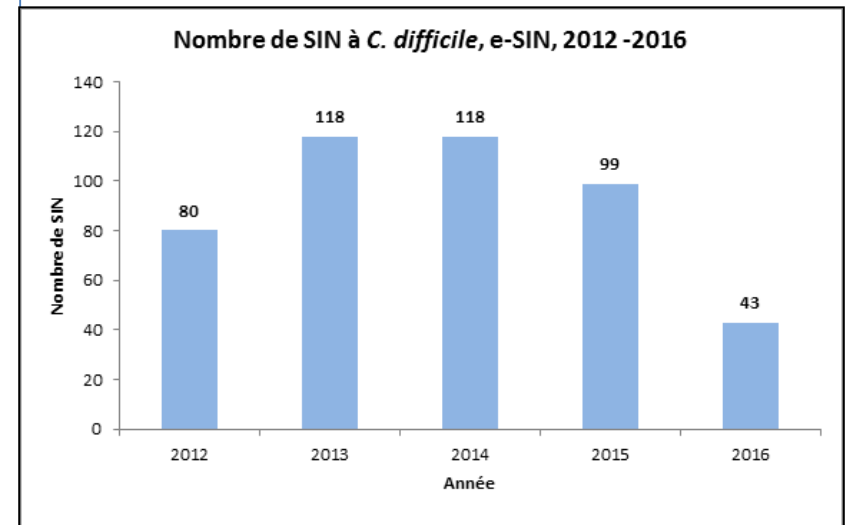


FIGURE 1
Confirmed and non-confirmed *Clostridium difficile* infection with ribotype 027 in northern France, 2006-2009 (n=602 cases)



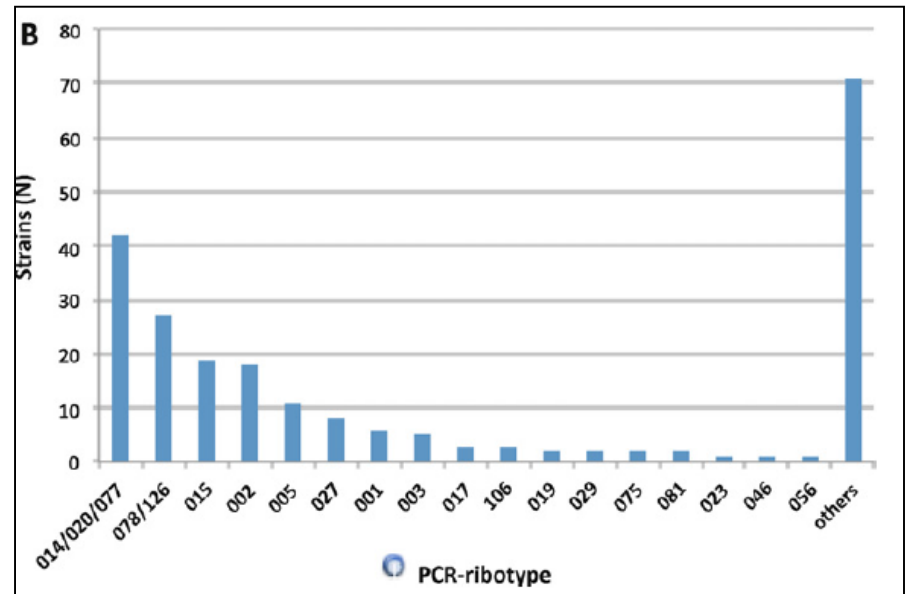
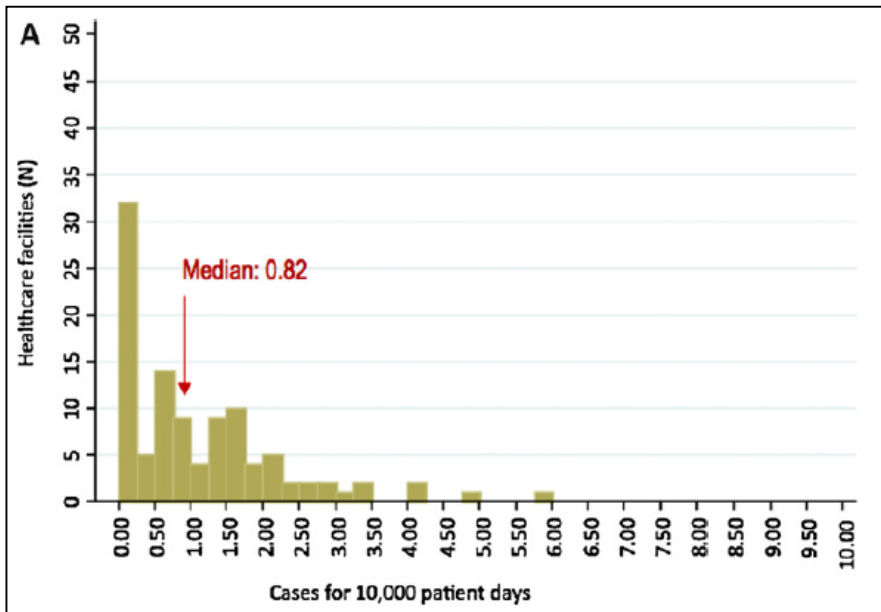
Signalements dans E-sin

- 2012 à mai 2016
- 458 signalements
- 1066 patients (à la date du signalement)
- dont 121 patients décédés
- 27% des signalements provenant de SSR
- 24% signalements : ribotype 027
- ½ des signalements dans un contexte de cas groupés (2 à 21 cas)



Enquête ICD-Raisin

- 2009
- 105 Ets de court séjour
- Incidence 2,3/ 10 000 p-jrs
- 027 au 6^{ème} rang (moitié nord de la France)

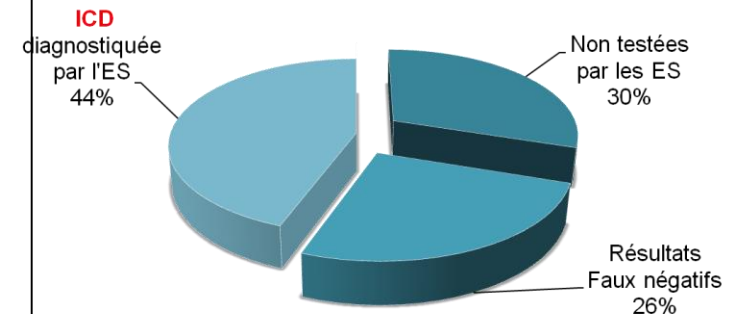


France : sous-diagnostic majeur des ICD

Etude EUCLID 2012/13

- prévalence de *C. difficile* parmi toutes les selles diarrhéiques envoyées au laboratoire
- indépendamment de la demande du clinicien
- 70 établissements de santé

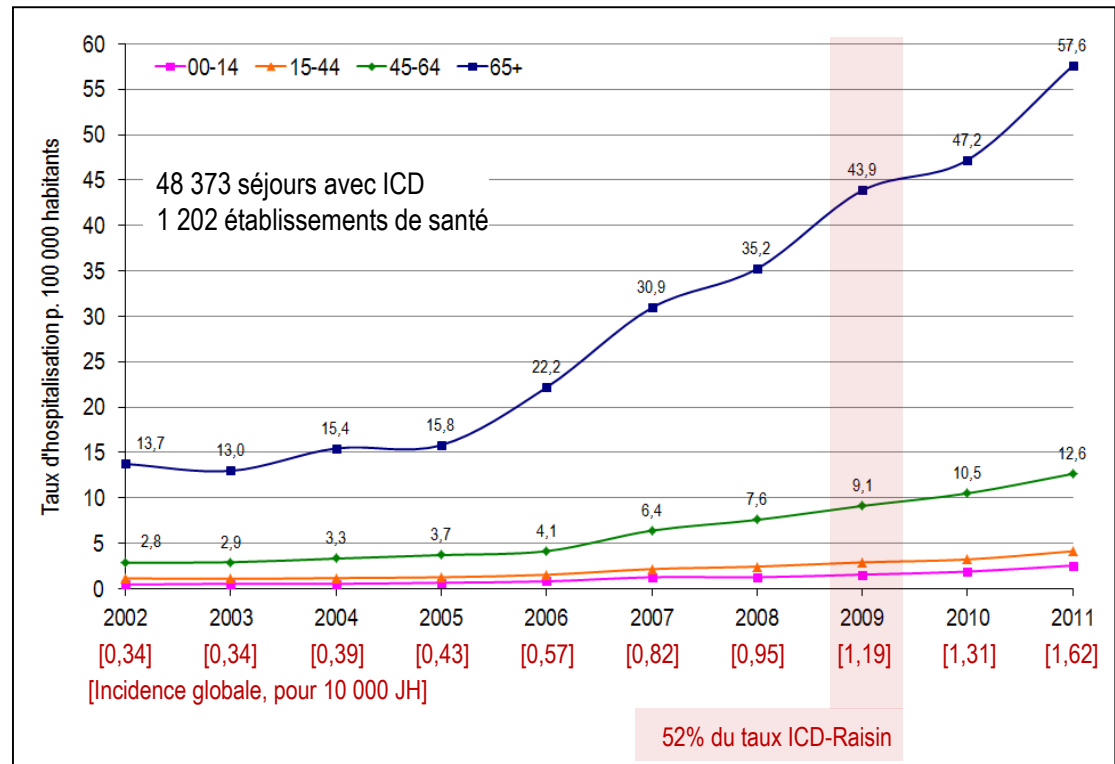
- ✓ 651 selles analysées par le CNR
- ✓ 10% des échantillons positifs à *C. difficile* toxigène
- ✓ 56% des ICD non diagnostiquées par l'ES
 - ❖ Non testés (non prescrits) 30%
 - ❖ Faux négatifs 26%



Hospitalisations avec ICD par classe d'âge PMSI, France 2002 - 2011

PMSI

- Sensibilité : 50 - 55%
- Estimation : 19 000 cas hospitalisés en 2011
- Décès : 12%
- Colectomies : 1,1 %



Conclusion

- Augmentation de l'incidence des ICD vue à travers les systèmes de surveillance.
- Combinaison de facteurs :
 - Mise à niveau de l'identification des cas d'ICD
 - Augmentation de la densité de prescription de tests
 - Amélioration et standardisation des outils diagnostiques
 - Modification des génotypes circulants et adaptation à l'environnement (ATB, sporulation). Impact +++ du ribotype 027 (tendance à la prédominance clonale)
 - Elargissement de l'origine d'acquisition des infections (communautaire) et des groupes de population (enfants)

Importance d'une surveillance locale simple
avec une finalité opérationnelle.

Un autre sujet...