

Prévention des infections à *Clostridium difficile*

David Bouteille

Maladies Infectieuses et tropicales – CHU de Nantes

Stratégies

- Prévention primaire
- Prévention des cas secondaires
- Prévention des récives

1- Prévention primaire

Facteurs de risque d'ICD

Facteurs d'exposition	Facteurs favorisant la colonisation	Facteurs liés à l'hôte
Forte pression de colonisation	Antibiotiques large spectre	Age > 65 ans
Prolongation hospitalisation	IPP et anti-acides	Comorbidités
Voisinage d'un patient infecté	Chimiothérapies	Immunodépression
Occuper une chambre qui a hébergé un patient infecté	Lavements, laxatifs	Antécédents d'ICD
Séjour en soins intensifs	Sondage naso-gastrique	MICI
	Chirurgie gastro-intestinale	

Bignardi G *et al.* J Hosp Infect 1998;40(2):159-60

Cohen SH *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55

McFarland LV *et al.* World J Gastroenterol 2016;22(11):3078-31à4

Facteurs de risque d'ICD

Facteurs d'exposition	Facteurs favorisant la colonisation	Facteurs liés à l'hôte
Forte pression de colonisation	Antibiotiques large spectre	Age > 65 ans
Prolongation hospitalisation	IPP et anti-acides	Comorbidités
Voisinage d'un patient infecté	Chimiothérapies	Immunodépression
Occuper une chambre qui a hébergé un patient infecté	Lavements, laxatifs	Antécédents d'ICD
Séjour en soins intensifs	Sondage naso-gastrique	MICI
	Chirurgie gastro-intestinale	

Bignardi G *et al.* J Hosp Infect 1998;40(2):159-60

Cohen SH *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55

McFarland LV *et al.* World J Gastroenterol 2016;22(11):3078-31à4

Antibiothérapie = principal facteur de risque (1)

Métanalyse : ICD associées aux soins

ATB	OR	IC	Nb études	I ² %
Céphalosporine 3 ^e génération	3,20	1,80-5,71	6	79,2
Clindamycine	2,86	2,04-4,02	6	28,5
Céphalosporine 2 ^e génération	2,23	1,47-3,37	6	48,4
Céphalosporine 4 ^e génération	2,14	1,30-3,52	2	0,0
Carbapénèmes	1,84	1,26-2,68	6	0,0
Triméthoprime/sulfamides	1,78	1,04-3,05	5	70,0
Fluoroquinolones	1,66	1,17-2,35	10	64,0
Pénicillines combinées	1,45	1,05-2,02	6	54,0

Slimings C *et al.* J Antimicrob Chemother 2013

Antibiothérapie = principal facteur de risque (2)

Méta-analyse ICD communautaires

8 études retenues :

4 USA

1 Canada

3 UK

30184 patients

Antibiotique	OR	IC 95 %
Clindamycine	20,43	8,50 – 49,09
Fluoroquinolones	5,65	4,30 – 7,28
Céphalosporines	4,47	1,6 – 12,5
Pénicillines	3,25	1,89 – 5,57
Macrolides	2,55	1,91 – 3,39
Triméthoprim	1,84	1,48 – 2,29
Tétracyclines	0,91	0,57 – 1,45

Deshpande A *et al.* J Antimicrob Chemother 2013

Impact du « stewardship » ? (1)

Hôpital autrichien, 1000 lits.

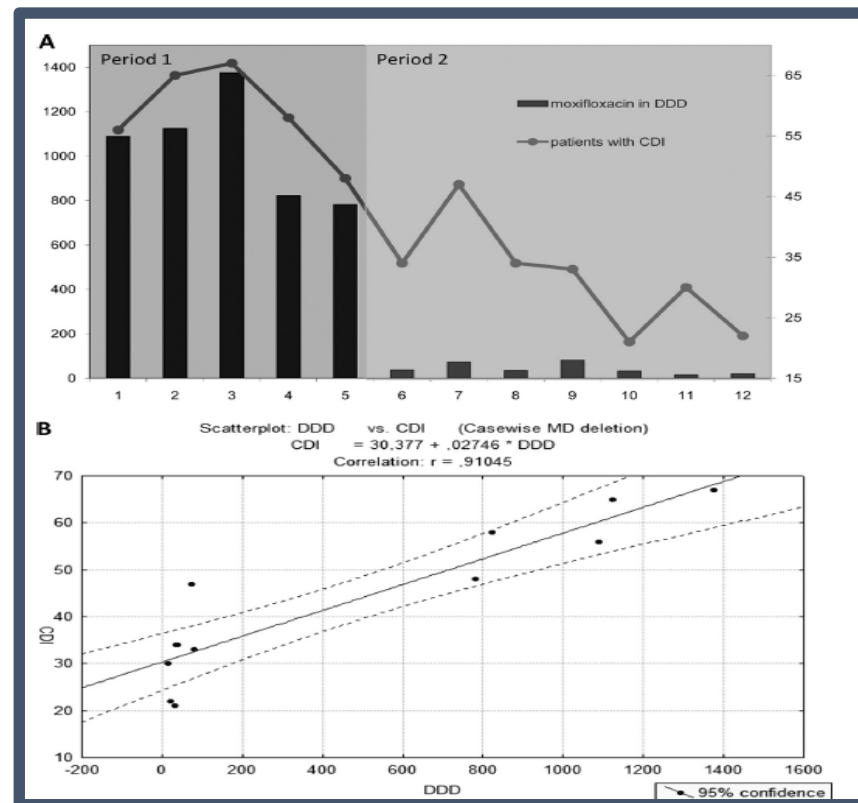
Incidence élevée de 027

Résistance intrinsèque à la moxifloxacine

Stewardship axé sur la réduction de la moxifloxacine.

Pas de modification des mesures d'hygiène

Wenisch JM *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2014



Impact du « stewardship » ? (2)

Hôpital Ontario, 339 lits

Période 2008-2013

4 services de médecine, 2 de chirurgie, gros consommateurs d'antibiotiques

Stewardship déclenché si :

- AB IV > 48 h
- FQ ou C2G > 48 h
- AB ≥ 5 j

3750 interventions en médecine, 447 en chirurgie

Réduction de 51,6 % de l'incidence des ICD (IC 21,3 – 70,3)

Réduction effective dans les services de médecine, pas dans les services de chirurgie

En ville

Programme américain : Emerging Infections Program.

Croisement entre base de données pour 9 états, soit 10,4 M personnes
Et ventes d'antibiotiques.
En 2010.

5,5 M de prescriptions : 0,73/personne

ICD communautaires (4682 cas) :

Pas d'hospitalisation dans les 3 mois ou ICD < 3 j après admission
hospitalière.

Modélisation :

- 10 % de prescriptions d'antibiotiques = diminution de l'incidence des CA-ICD de 17 %

Probiotiques

Difficile de tirer des conclusions claires entre les multiples méta-analyses montrant ou pas un bénéfice.

Hétérogénéité des formulations et des posologies qui gêne l'analyse.

Un seul essai randomisé vs PCB : **essai PLACIDE**

- Critère principal : survenue d'une diarrhée associée aux antibiotiques
- 3000 patients
- Formulation : 10.10 Lactobacillus + Bifidobacteria
- 1 fois par jour

Pas de différence : 10,8 % vs 10,4 % diarrhées associées aux antibiotiques
Très peu d'ICD dans les deux groupes : 10,4 % et 10,8 %

Allen SJ *et al* (PLACIDE trial). Lancet 2013
Issa I *et al*. W J Gastroenterol 2014

Perspective : vaccination des sujets à risque

- Vaccin contre l'infection à *Clostridium difficile*
 - Vaccin à base d'anatoxine, cible les toxines produites par *C. difficile*
 - Phase III depuis aout 2013 CDiffense, développé par Sanofi Pasteur
 - Essai international multicentrique randomisé, double aveugle, contrôlé *versus* placebo, étude sur 4 ans environ selon incidence des ICD
 - 15 000 volontaires à inclure, répartis sur 200 sites dans 17 pays
- Population cible :
 - Adultes à risque d'ICD, personnes âgées, devant subir une intervention chirurgicale programmée, patients en institution de long séjour, et adultes avec comorbidités nécessitant un recours fréquent et /ou prolongé à l'antibiothérapie, ou antécédents d'ICD

2- Prévention des cas secondaires

Facteurs de risque d'ICD

Facteurs d'exposition	Facteurs favorisant la colonisation	Facteurs liés à l'hôte
Forte pression de colonisation	Antibiotiques large spectre	Age > 65 ans
Prolongation hospitalisation	IPP et anti-acides	Comorbidités
Voisinage d'un patient infecté	Chimiothérapies	Immunodépression
Occuper une chambre qui a hébergé un patient infecté	Lavements, laxatifs	Antécédents d'ICD
Séjour en soins intensifs	Sondage naso-gastrique	MICI
	Chirurgie gastro-intestinale	

Bignardi G *et al.* J Hosp Infect 1998;40(2):159-60

Cohen SH *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55

McFarland LV *et al.* World J Gastroenterol 2016;22(11):3078-31à4

Facteurs de risque d'ICD

Facteurs d'exposition

Forte pression de colonisation

Prolongation hospitalisation

Voisinage d'un patient infecté

Occuper une chambre qui a hébergé un patient infecté

Séjour en soins intensifs

Facteurs fa

Antibiotiqu

IPP et anti

Chimiothé

Lavements

Sondage n

Chirurgie gastro-intestinale

Hygiène

Bignardi G *et al.* J Hosp Infect 1998;40(2):159-60

Cohen SH *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55

McFarland LV *et al.* World J Gastroenterol 2016;22(11):3078-31à4

Précautions à instaurer devant une ICD

- Chambre individuelle
- Limitation des déplacements et transferts des patients symptomatiques

Mesures barrière :

- Surblouses manches longues à usage unique
- Tablier plastique usage unique en cas de soins mouillants ou souillants
- Port systématique de gants non stériles à usage unique
- Matériel dédié (stéthoscopes, brassards tension...)

Evacuation des selles : filière DASRIA

Hygiène des mains :

- SHA avant d'enfiler les gants
- Avant de quitter la chambre :
 - retrait des gants
 - Lavage des mains au savon doux, rinçage, séchage, puis SHA

HCSP
2008

Précautions à instaurer devant une ICD

- Chambre individuelle
- Limitation des déplacements et transferts des patients symptomatiques

Mesures barrière :

- Surblouses manches longues à usage unique
- Tablier plastique usage unique en cas de soins mouillants ou souillants
- Port systématique de gants non stériles à usage unique
- Matériel dédié (stéthoscopes, brassards tension...)

Evacuation des selles : filière DASRIA

Hygiène des mains :

- SHA avant d'enfiler les gants
- **Avant de quitter la chambre :**
 - retrait des gants
 - **Lavage des mains au savon doux, rinçage, séchage, puis SHA**

HCSP
2008

Maitrise de l'environnement

Bionettoyage

- **Au moins 1 fois par jour** (sol et surfaces), en insistant sur :
 - Les surfaces
 - Horizontales (adaptables, paillasses, ...)
 - Fréquemment touchées (poignée de porte, barrières de lit, dispositifs pour appel des soignants, téléphone, chaise percée...)
 - Visiblement souillées
 - Les sanitaires

HCSP 2008

Maitrise de l'environnement

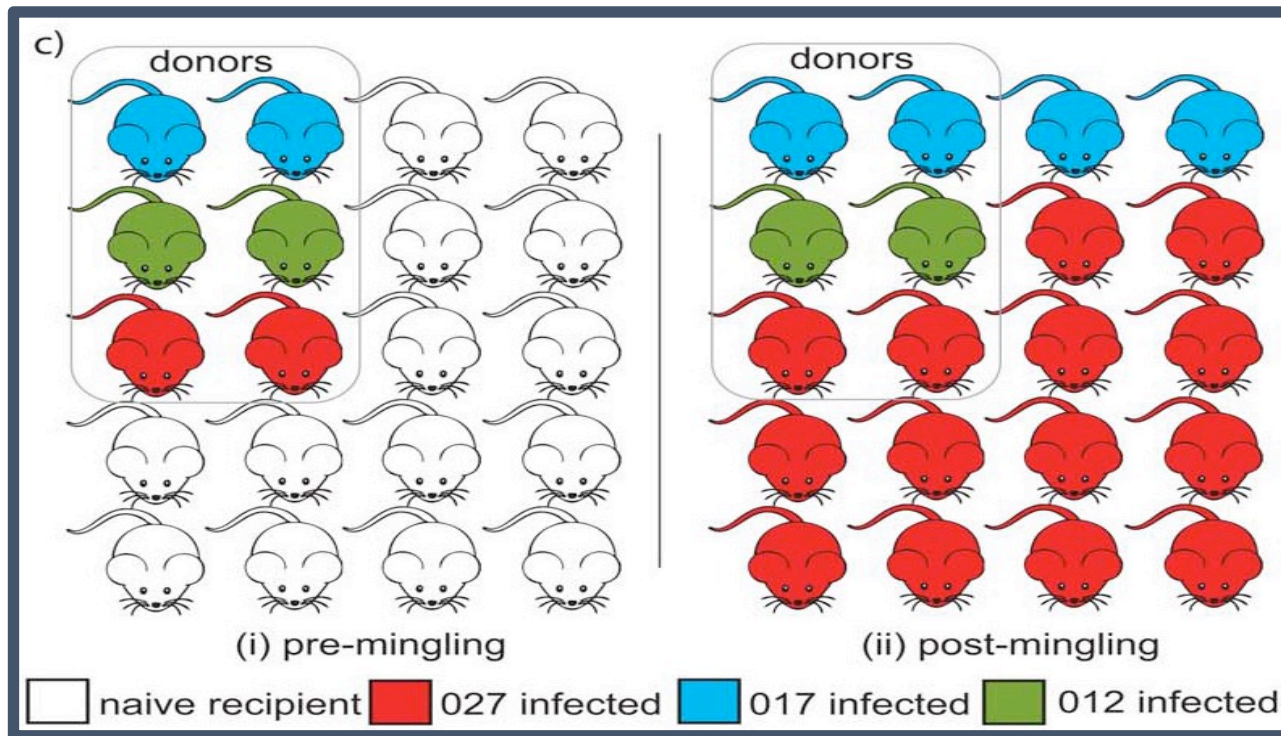


Gestion des excréta

- **Personnes incontinentes :**
 - **Élimination des protections ou sac protecteur de bassin à usage unique dans la filière des déchets d'activité de soins à risque infectieux et assimilé (DASRIA)**
- **Personnes continentales :**
 - Utilisation d'un **lave-bassins**
 - A défaut l'évacuation des selles dans le **réseau d'assainissement** suivi de la **désinfection immédiate du bassin** avec de **l'eau de Javel**
 - Suppression systématique des douchettes pour le lavage des bassins (risque de dissémination)

HCSP 2008

Risque différent selon les ribotypes : 027 +++

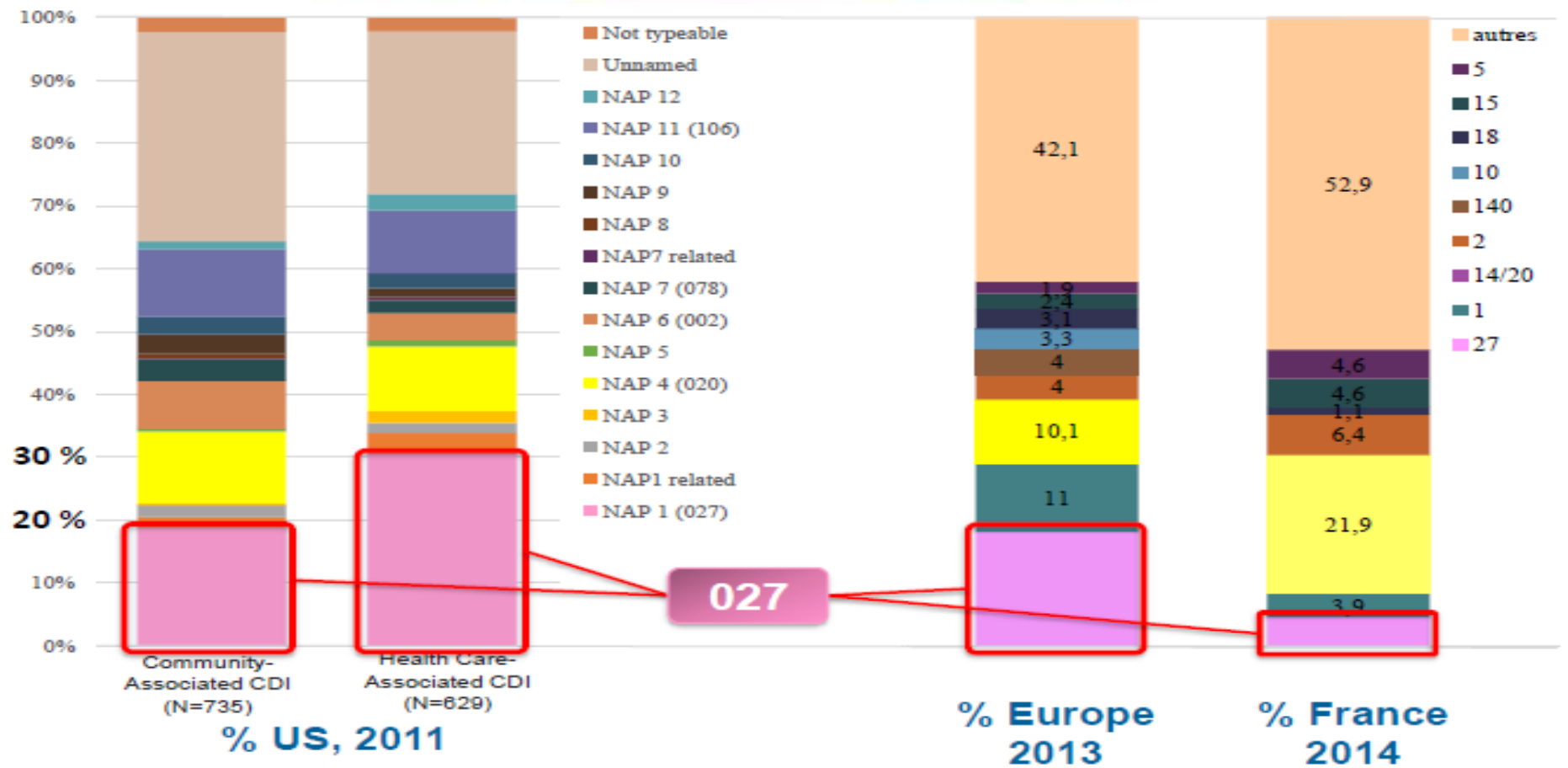


Capacité importante de dissémination du ribotype 027.

Lawley TD *et al.* Plos Pathogen 2012

Difficultés plus importantes à éradiquer les spores de 014 et 027 de l'environnement

N. Kenters *et al.* Antimicrob Resistance Infect Control 2017



Adapté de Lessa FC, *et al.* NEJM 2015;372:825-834.

Adapté de Davies *et al.* Lancet Infect Dis 2014;14:1208-19.

Quid de l'environnement pour les formes communautaires ?

- 2358 prélèvements environnementaux
- Recherche de *C. difficile* toxigène
- Houston, 2013-2015
- Lieux privés ou publics
- Indemnes de cas d'ICD

- Même répartition des ribotypes qu'en clinique,
- sauf 027 moins fréquent (25 % vs 33 %)

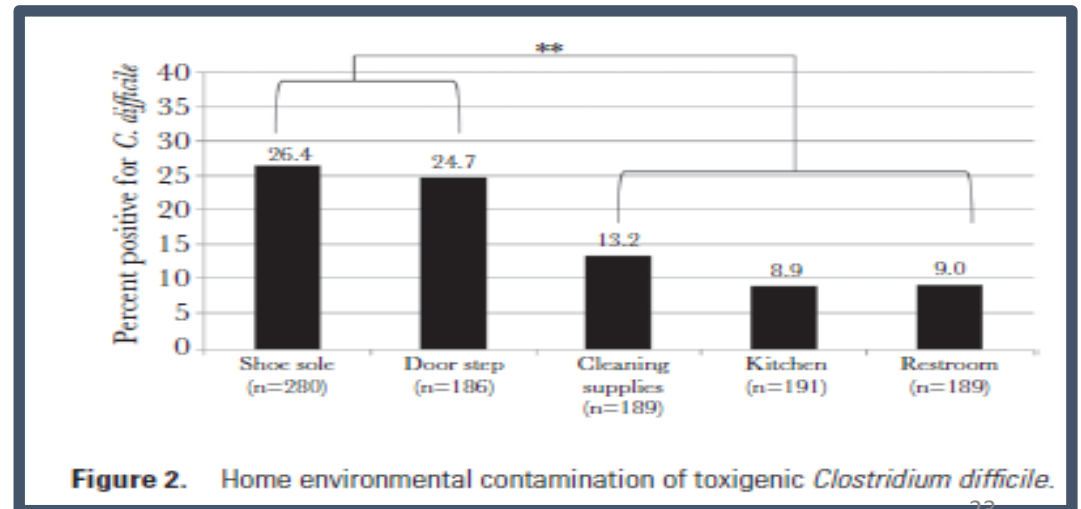
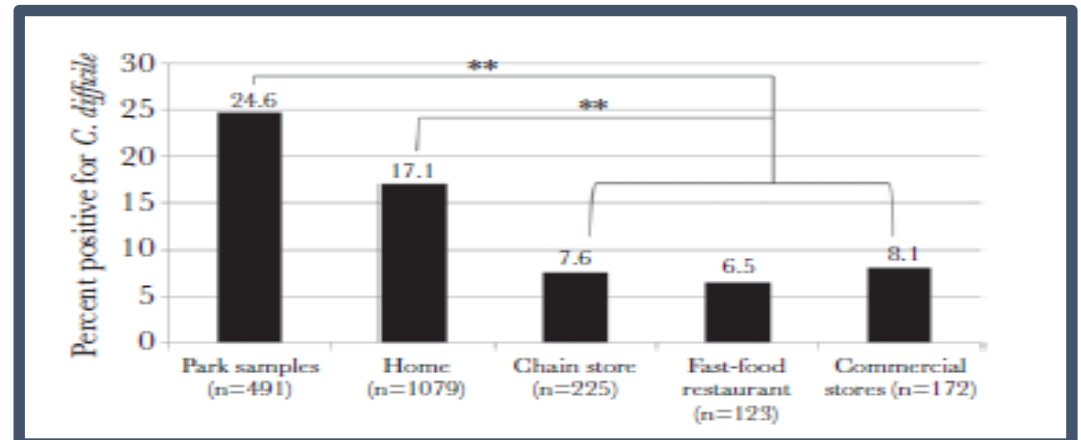


Figure 2. Home environmental contamination of toxigenic *Clostridium difficile*.

MJ Alam *et al.* Open Forum Infect Dis 2017;4(1)

Faut-il dépister les porteurs asymptomatiques ?

Rationnel :

- Porteurs asymptomatiques >> malades
- Contamination de l'environnement

Etude québécoise (institut cœur-poumon)

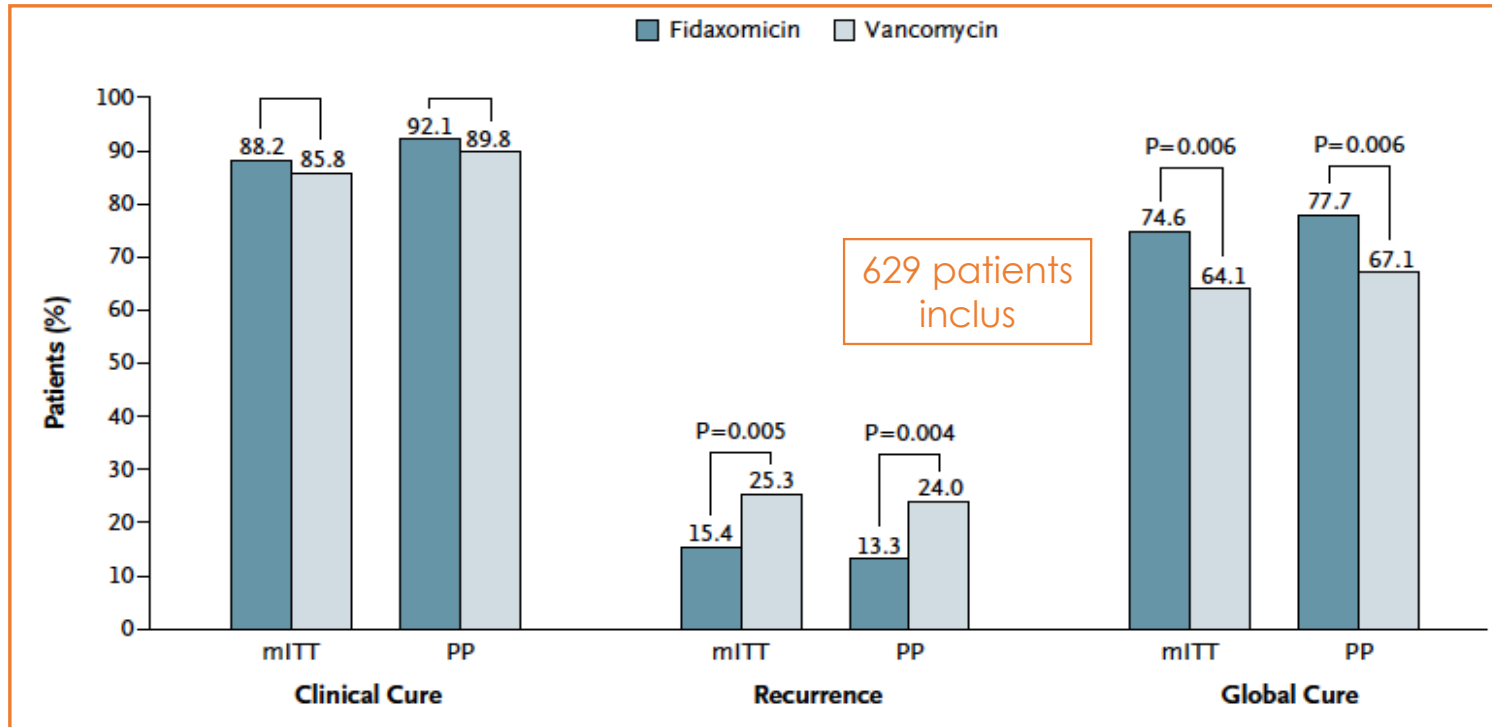
- Incidence élevée
- 60 % de souches 027
- Dépistage quotidien PCR *tcdB*
- Porteurs asymptomatiques = précautions contact

Variable	Période épidémique (2004-2007)	Période Post épidémique (2007-2013)	Intervention (2013-2015)	P
Durée (mois)	35	76	15	
Nb de patients dépistés	NA	NA	7599	
Nb de patients porteurs à l'admission	NA	NA	368 (4,8%)	
Incidence HA CDI (/10000 JH)	11,1 (9,9-12,4)	6,9 (6,3-7,6)	3 (2,1-4)	<0,001
Incidence des CA CDI (/10000 JH)	0,75 (0,52-1,3)	0,59 (0,44-0,77)	0,49 (0,22-0,86)	0,6

Longtin Y *et al.* JAMA Intern Med 2016

3- Prévention secondaire

Fidaxomicine ou Vancomycine ?



- 1^{er} épisode :
- 2 fois moins de récurrence avec la fidaxomicine

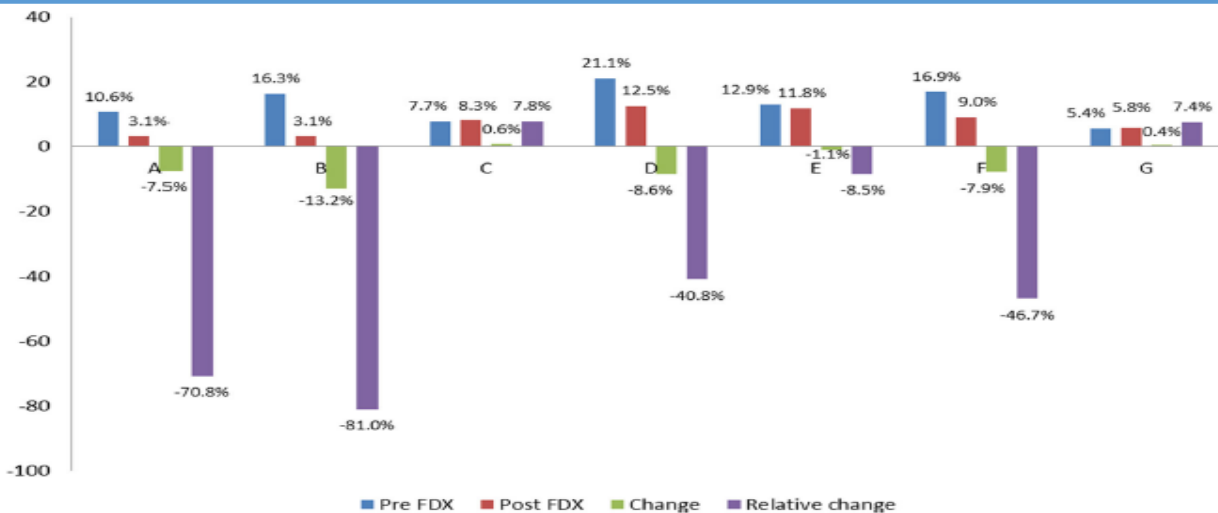
TJ Louie *et al.* *N Engl J Med* 2011

Stratégie Fidaxomicine en 1ère intention ?

7 hôpitaux anglais.

2 stratégies :

- A et B : Fidaxomicine pour toutes les ICD
- Les autres hôpitaux : fidaxomicine uniquement pour les récidives



Clostridium difficile infection (CDI) recurrence rates in the pre- and post-FDX observation periods at participating hospitals

Réduction des récidives :

- **Significative pour A et B**
- A : 10,6 % à 3,1 %
- B : 16,3 % à 3,1 %
- NS pour les autres

Réduction de la mortalité à J28 :

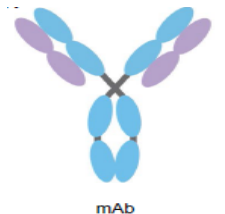
- **Significative pour A et B**
- A : 18,2 % à 3,1 %
- B : 17,3 % à 6,3 %
- NS pour les autres

Place de l'immunothérapie

Rationnel : les individus qui synthétisent rapidement des anticorps anti-toxines sont ceux qui font les formes les moins sévères et qui récidivent moins.

Anticorps monoclonaux

- Actoxumab (MK-3415) : anticorps anti-toxine A
- **Bezlotoxumab (MK-6072) : anticorps anti-toxine B**



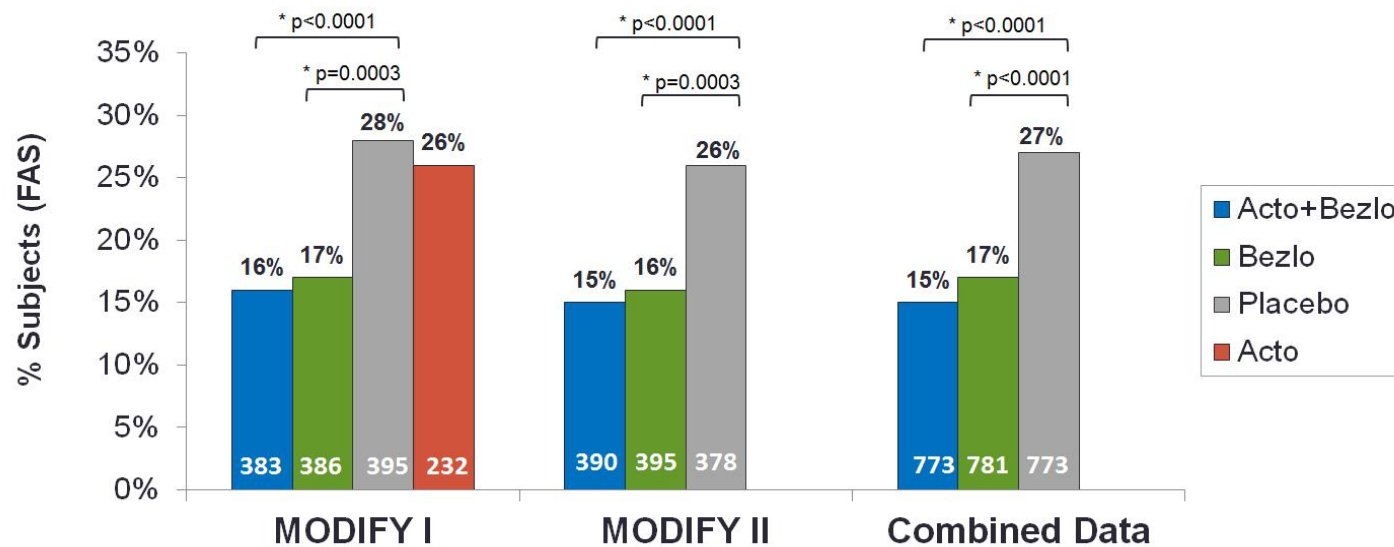
Essais internationaux de phase 3 (Modify 1 et 2) : > 2400 patients.

- Evaluation : Actozumab + Bezlotoxumab vs Bezlotoxumab seul vs PCB
- Objectif principal : étudier l'efficacité sur la prévention des récurrences
- Traitement curatif de l'épisode en cours à la discrétion du clinicien.

Modify 1 et 2 : résultats

Primary Endpoint: CDI Recurrence

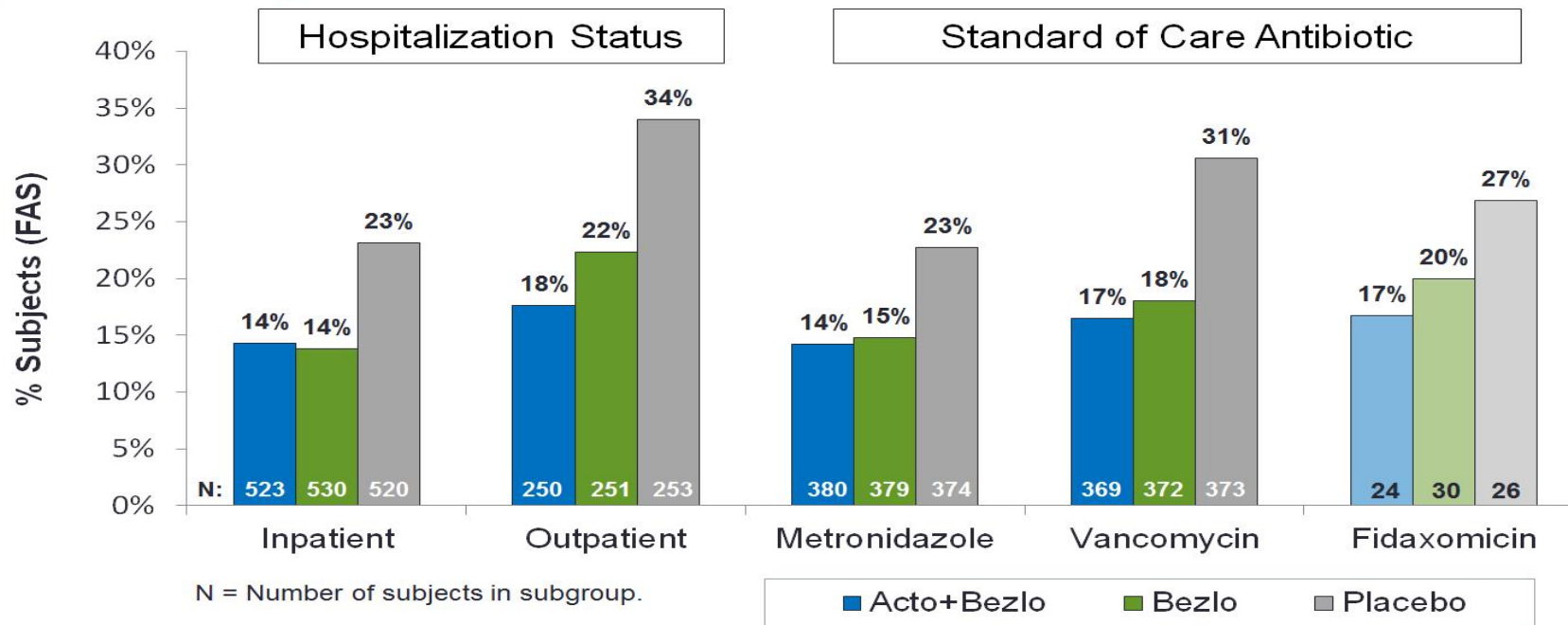
Both acto+bezlo and bezlotoxumab were superior to placebo in preventing CDI recurrence



* Significantly different from placebo, one-sided p-value

Essais Modify 1 et 2 : résultats (2)

CDI Recurrence by Subgroup: Stratification Variables (Combined Data)



Copyright © 2015 Merck & Co. Inc. All Rights Reserved.

11

Wilcox MH *et al* (MODIFY I and MODIFY II). N Engl J Med 2017

Conclusions

- Meilleure prévention = limiter les prescriptions d'antibiotiques
- Place des probiotiques qui reste à prouver.
- Essai vaccinal en cours.
- Mesures d'hygiène rigoureuse pour limiter les cas secondaires : impact du ribotype 027 sur la dissémination.
- Prophylaxie secondaire : indications de la fidaxomicine, place de l'immunothérapie.

- **Merci pour votre attention !**