



# Actualités dans le diagnostic des infections à *Clostridium difficile*

**Frédéric Barbut**

Laboratoire *C. difficile* associé au CNR des bactéries anaérobies, Paris  
Groupe de recherche clinique n° 2 EPIDIFF, UPMC



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017



## Déclaration de liens d'intérêts de 2013 à 2017

- **Grants scientifiques : Alère, Astellas, bioMérieux, Cubist Quidel-Bühlmann, GenePOC, Sanofi-Pasteur, Therdiag,**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Astellas, Merck**
- **Intérêts indirects : Aucun**

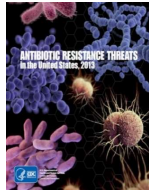


18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017

2

# Poids des ICD en Europe et aux Etats-unis

## • Etats-Unis



- 453 000 ICD/an<sup>1</sup>  
(IC 95% 397 100 – 508 500, HA et CO, HA ≥ 4 j, tous ES)
- 29 300 décès
- 1<sup>er</sup> agent responsable d'IAS (12,5%)<sup>2</sup>
- 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)
- 8ème agent responsable d'IAS (5,4%)<sup>3</sup>

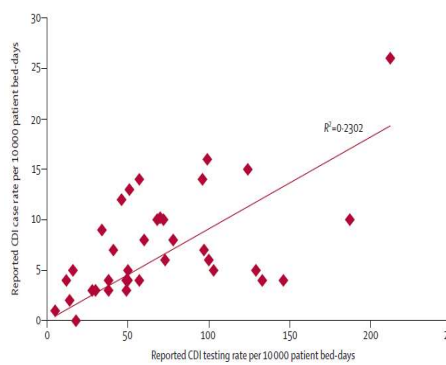


18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

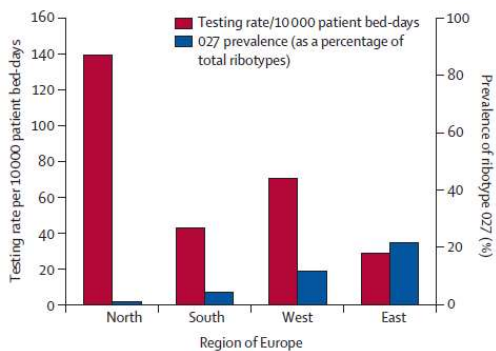
<sup>1</sup>Lessa, NEJM 2015, 372, 825; <sup>2</sup>Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208

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

# Association entre la densité de prescription, l'incidence des ICD et la prévalence du clone 027 en Europe



La densité de prescription varie d'un facteur 48



Une corrélation inverse est observée entre la densité de prescription et la prévalence du clone 027

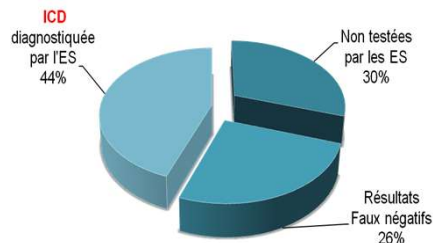


18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Davies, Lancet Inf. Dis 2014, 14, 1208-19

## Le sous-diagnostic des ICD est majeur en France

- Analyse de 651 selles (70 ES) par le CNR (étude EUCLID):
  - Méthode : screening (GDH+toxine) - confirmation : culture toxigénique
  - 9.7% des échantillons positifs à *C. difficile* tox
- 55.6% des ICD NON diagnostiquées par l'ES**
  - défaut de sensibilité de la méthode de diagnostic (résultat faux négatif) (25.4%)
  - manque de sensibilisation des cliniciens (selles non testées) (30.2%)



18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Barbut F et al. Presse médicale 2015

## Les ICD communautaires sont de plus en plus fréquentes

### Pays Bas

- 12 714 selles diarrhéiques (prescrites par MG)<sup>1</sup>
  - 1.5% positives en culture toxigénique
  - 7% des recherches prescrites par MG (40% ICD détectées)
- Performance des algorithmes en médecine générale

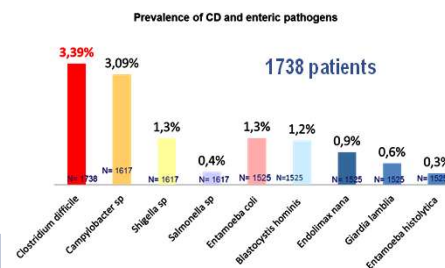
Test algorithm in diarrheal samples from the community	Setting	Patients tested (% of all unformed stools)	Positive results (% of all tested samples)	Detection of CDI (% of all tested positive)
> 65 y, after AB use or hospitalization	UK 2012	31	3.5	72



18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

1. Hensgens et al CID 2014, 2014 Dec;20(12):O1067-74

### France



Variables	p
Antibiotics in the previous 30 days	<0.0001
Hospitalization in the previous 3 months	0,001

2- Day N., ECCMID 2016 EP 228

## Diagnostic des ICD : les défis actuels

- **Les méthodes diagnostiques ont évolué ces 10 dernières années**
- **Un diagnostic rapide et précis est essentiel pour :**
  - Prise en charge du patient
  - Prévention de la transmission nosocomiale
  - Données épidémiologiques fiables
- **Les critères idéaux pour une méthode de diagnostic :**
  - Spécificité
  - Sensibilité
  - Rapidité
  - Faible coût
  - Simplicité (minimum de manipulation)



18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

## Recommandations générales

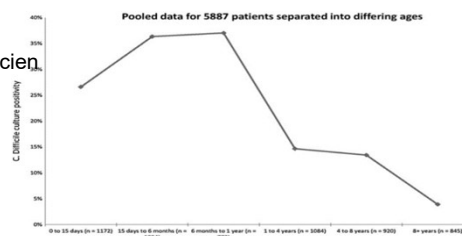
### 1. Seules les selles diarrhéiques doivent être testées

- Laboratoire : selles prenant l'aspect du récipient
- Patient diarrhéique :
  - Aspect 5, 6, 7 sur l'échelle de Bristol
  - $\geq 3$  selles par 24 h ou moins ou émissions plus fréquentes que d'habitude (définition OMS)



### 2. Ne pas tester les selles des enfants de < 3 ans

- Colonisation asymptomatique fréquente chez les nouveaux-nés (6 mois -1 an)
- Le portage diminue progressivement
- Ne rechercher que sur demande du clinicien



18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Enoch et al, JHI 2011  
Schutze et al., Pediatrics 2013

## Recommandations générales

### 3- Ne pas répéter les tests

- Pratique fréquente (13% des EIA négatifs testés deux fois sur une période de 7 jours) et coûteuse <sup>1</sup>
- Gain diagnostic faible (résultat négatif qui devient positif) <sup>1</sup>
- Répéter un test peut conduire à un résultat faux positif (défaut de spécificité) <sup>2</sup>

Auteurs	Technique	Patients (n)	Gain diagnostique
Aichinger et al. 2008 <sup>1</sup>	EIA A + B, PCR	5,788	1.9% (7 days)
		2,827	1.7% (7 days)
Renshaw et al. 1996 <sup>2</sup>	CTA	2,009	1%

EIA, enzyme immunoassay;  
PCR, polymerase chain reaction  
CTA: test de cytotoxicité des selles

1. Aichinger *et al.* JCM 2008
2. Renshaw *et al.* Arch Pathol Lab Med 1996;120:49-52
3. Litvin *et al* ICHE 2009

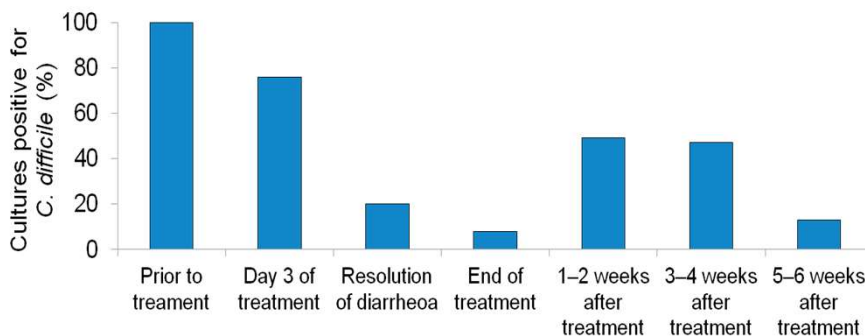


18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017

## Recommandations générales

### 4. Ne pas réaliser de contrôles microbiologiques de guérison<sup>1</sup>

- Spores détectables chez **7%** (2/28) des patients à la fin du traitement<sup>2</sup>
- Culture positive chez **56%** (15/27) des patients 1-4 semaines après l'arrêt du traitement<sup>2</sup>



1. Crobach *et al.* Clin Microbiol Infect 2009
2. Sethi *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010

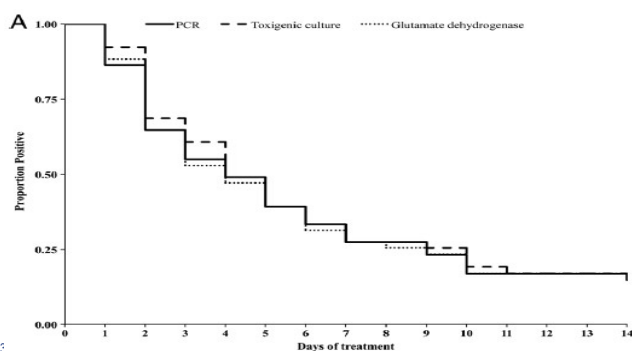


18<sup>es</sup> JNII, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017

## Recommandations générales

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

- 51 patients avec ICD
- Répétition quotidienne du test après début du traitement
- 14%, 35%, et 45% des tests sont devenus négatifs (PCR) après respectivement 1, 2, et 3 jours de traitement



18<sup>es</sup> JNE, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

## Comment réduire la fréquence de selles inappropriées?

- **Fréquence de selles inappropriées : encore très élevée**
  - 36% des patients testés n'avaient pas les critères de diarrhée<sup>1</sup>
  - 19%, laxatif dans les 48h précédant le prélèvement (Kundrapu *et al*, Idweek 2014)
- **Risque de traiter des patients colonisés**
- **Règles de rejet :**
  - Enfant < 3 ans
  - Selles redondantes (< 7 j si 1<sup>er</sup> résultat - ou <10 j si premier résultat +)
  - Selles moulées
  - Formation continue des médecins et IDE



18<sup>es</sup> JNE, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

1. Dubberke *et al*, J Clin Microbiol 2011

## Définition d'une ICD

### Définition :

- combinaison de signes cliniques et de symptômes, confirmés par la preuve microbiologique de toxines de *C. difficile* et d'une souche toxigène dans les selles, en l'absence d'autre cause
- ou la présence d'une colite pseudomembrane

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/1469-0691.12418

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection

S. B. Debast<sup>1</sup>, M. P. Bauer<sup>2</sup>, E. J. Kuijper<sup>3</sup>, on behalf of the Committee\*

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Departments of <sup>2</sup> Infectious Diseases and <sup>3</sup> Medical Microbiology, Centre for Infectious Diseases, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Debast et al CMI 2014



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

## Recommandations



2016

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection

M.J.T. Crobach<sup>1</sup>, T. Plancher<sup>2</sup>, C. Eckert<sup>3</sup>, F. Barbut<sup>4</sup>, E.M. Terveer<sup>5</sup>, O.M. Dekkers<sup>2,3</sup>, M.H. Wilton<sup>6</sup>, E.J. Kuijper<sup>1,2</sup>



SHHA-IDSA GUIDELINE  
Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Charan P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

2010



A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*  
September 21, 2010\*



*The American Journal of Gastroenterology* 108, 478-498 (April 2013) | doi

Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections



CLINICAL GUIDELINES  
Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection

Allen C Cheng, John K Ferguson, Michael J Richards, Jennifer M Robson, Gwendolyn L Gilbert, Alistair McGregor, Sally Roberts, Tony M Korman and Thomas V Riley

2011



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

# Diagnostic des ICD

## 2 méthodes de référence

**Test de cytotoxicité  
des selles (CTA)**



**Toxine libre (toxine B et A)**

Très spécifique

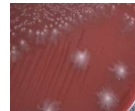
⇒ **signe la maladie**

moins sensible

CPM chez 11% de pts sans toxine libre (CTA-) 3  
CTA + chez seulement 48% de 56 patients ayant  
une CPM<sup>1</sup>

**Cible différente**

**Culture  
toxigénique (CT)**



**Souche toxigène**

Très sensible

moins spécifique

⇒ **Colonisation ou infection?**

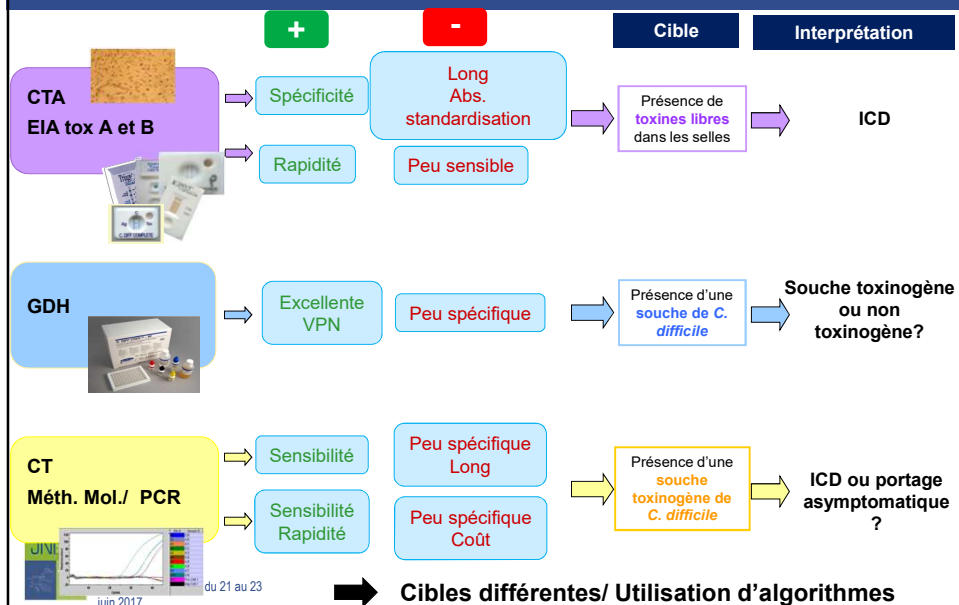
**Portage fréquent de *C. difficile* à l'hôpital<sup>2</sup>**  
**La diarrhée peut être fréquente** (laxatifs,  
norovirus, ATB...)



18<sup>es</sup> JNF, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017

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





## Présence des toxines libres mieux corrélée à la sévérité de la maladie?

### Expérience canadienne

- Cohorte prospective au cours de laquelle les selles ont été testées en parallèle par PCR (*tcdB*), et un algorithme en 3 étapes (GDH et toxines A et B par EIA puis test de cytotoxicité des selles)

N = 85 pts

Complications	CDI Cases Detected by PCR, but Not by EIA/CCA (n = 29)	CDI Cases Detected by Both PCR and EIA/CCA (n = 56)	P Value <sup>a</sup>
30-d mortality (%)	1 (3)	10 (18)	.09
Colectomy (%)	0 (0)	1 (2)	1.00
Admission to ICU (%)	0 (0)	1 (2)	1.00
Readmission for CDI (%)	0 (0)	11 (20)	.01
Occurrence of $\geq 1$ complication (%)	1 (3)	22 (39) <sup>b</sup>	<.001



18<sup>es</sup> JNl, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Longtin Clin Infect Dis., 2013, 56, 67-73

## Présence des toxines libres mieux corrélée à la sévérité de la maladie?

### Expérience anglaise

Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection

Tuesday D'Haesele, Kemi A Davies, Pedro Coen, John M Finney, Anne M Marshall, Kristi A Morris, Lily O'Connor, Sarah Doherty, Cassie F Pope, Mike Wiles, Alexander P Skelly, David W Cook, Mark W Wilson

- 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 toxino-gène ne diffèrent pas en termes de mortalité et d'hyperleucocytose de la population indemne d'ICD

	Group 1: CTA+ (n=435)	Group 2: TC+ CTA- (n=207)	Group 3: CTA- TC- (n=5,880)
Mortality	16.6%	9.7% (p=0.022 vs Gp. 1)	8.6% (p<0.001 vs Gp. 1; p=0.53 vs Gp. 2)
WBC count (x 10 <sup>9</sup> /L)	12.4 ± 8.9	10.1 ± 5.8 (p<0.001 vs Gp. 1)	9.9 ± 10.7 (p<0.01 vs Gp. 1 P=0.69 vs Gr 2)
Mean LOS after sample (days)	19.4 ± 25	18.6 ± 27 (p=0.94 vs Gr1)	14.2 ± 22 (p<0.0001 vs Gr 1 P=0.002 vs Gr2)



18<sup>es</sup> JNl, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Plancher *et al.* Lancet Infect Dis. 2013

## Présence des toxines libres mieux corrélée à la sévérité de la maladie?

### Expérience US

- Etude prospective observationnelle monocentrique
- 1416 adultes testés vis-à-vis de *C. difficile* > 72 après l'admission
- Selles testées par BM (non rapporté) et par EIA toxines (rapporté au clinicien)

	PCR+/tox+ (n=131)	48/162 (29,6% positif par CTA)	<i>C. difficile</i> négative (n=1123)	p
N selles J1 (médiane)	5 (3-6)		3 (2-5)	<0,001
Complications (%) ou décès dans les 30 j	18 (13,7%)	1 (0,6%)	3 (0,3%)	<0,001
Test CD refait entre 15 et 30 j Test positif en toxines	26 (19,8%) 14 (17%)	18 (11,1%) 5 (3,1%)	1076 (9,4%) 10 (0,9%)	0,001 <0,001
Traitement dans les 14 j	131 (100%)	<b>66 (40,7%)</b>	361 (32,1%)	<0,001
Leucocytes > 15 000/μl	54/129 (41,9%)	50/154 (32,5%)	323/1101 (29,3%)	0,01
Lactoferrine fécale (médiane)	37,7 (8-261)	<b>20,1 (5-50)</b>	7,8 (05-32)	<0,001

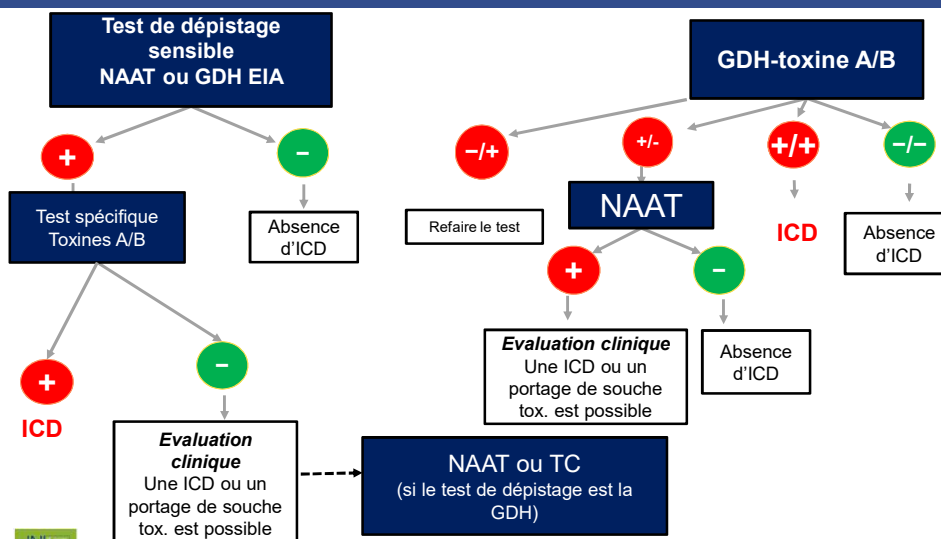


18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Polage *et al.*, JAMA Inter Med 2015

19

## Recommandations de l'ESCMID 2016



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Crobach, *et al.*, CMI 2016

## 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	

Van Nood *et al.* for the 'European *Clostridium difficile* Infection Surveillance' network (ECDIS-net) Eurosurveillance 2016



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

## Catégorisation des algorithmes de diagnostic des ICD

Données disponibles pour 2011 et 2014<sup>1</sup>

Algorithme	2011		2014	
	n	%	n	%
Optimal	15	19%	37	46%
Sub optimal	8	10%	12	15%
Incomplet	58	72%	32	40%
Total	81	100%	81	100%

Van Nood *et al.* for the 'European *Clostridium difficile* Infection Surveillance' network (ECDIS-net) Eurosurveillance 2016



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

# Conclusion

- **La sélection des selles est essentielle à une interprétation correcte des résultats**
  - Critères de rejets (selles moulées, enfants, prélèvements redondants...)
- **La recherche de *C. difficile* devrait être systématique**
  - Diarrhée associée aux soins
  - Diarrhée présumée infectieuse avec recherche négative des pathogènes habituels
- **La standardisation des méthodes est indispensable pour une comparaison des résultats entre établissements<sup>1</sup>**
  - Algorithmes en 2 étapes recommandés
  - Méthode sensible de dépistage (GDH ou PCR) suivie de méthode de confirmation spécifique dépistant les toxines <sup>2</sup>
  - Résultat à interpréter en fonction du contexte clinique
  - Résultat dans la journée pour améliorer la prise en charge des patients<sup>3</sup>



18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23  
juin 2017

1-Longtin *et al.* Clin Infect Dis 2013  
2 Wilcox *et al* Clin Microbiol Infect 2012  
3 Barbut *et al.* CMI 2014