

**Identification des facteurs de
risque de survenue, et de la
morbi-mortalité des infections
a *Clostridium difficile* de
genotype 027 et non-027 : une
étude multicentrique nationale**

Y.Yazdanpanah

Service Universitaire des Maladies
Infectieuses et du Voyageur

C.H.Tourcoing

Investigateur principal : Y. Yazdanpanah

Investigateur associés :	PÔLE D'ACTIVITE	ETABLISSEMENT DE SANTE :
Dr S. Alfandari	Maladies infectieuses Hygiène	CH Tourcoing
Pr P. Astagneau	Santé Publique Hygiène	CCLIN Paris Nord, Paris
Dr F. Barbut	Bactériologie-Hygiène,	Lab. Expert associé du CNR des Anaérob, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr G. Beaucaire	Maladies infectieuses	CHU Lille
Dr K. Blanckaert	Santé Publique Hygiène	CCLIN Paris Nord, Lille
Dr A. Carbonne	Santé Publique Hygiène	CCLIN Paris Nord, Paris
Dr B. Coignard	Santé Publique Hygiène	InVS, Saint-Maurice
Dr C. Cattoen	Bactériologie-Hygiène	CH Valenciennes
Dr D. Deplanque	CIC, 9301 INSERM	CHU Lille
Dr A. Duhamel	EA 2694	CHU Lille
Dr K. Faure	Maladies infectieuses	CHU Lille
Dr P. Fournier	Gériatrie	CH Lens
Dr B. Grandbastien	Santé Publique-Hygiène,	CHU Lille
Dr Z. Kadi	Santé Publique Hygiène	CCLIN Paris Nord, Amiens
Pr JC Petit	Bactériologie-Hygiène,	Lab. expert associé du CNR des Anaérob, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr JL Schmit	Maladies infectieuses	CHU Amiens

Partenaires :

CCLIN Paris Nord

Institut de Veille Sanitaire

Société de Pathologie Infectieuse de Langue

Française (SPILF)

Dijon, 14/06/07

Objectifs

Objectif principal : identifier les déterminants de la survenue d'une infection à CD de génotype 027 et non-027

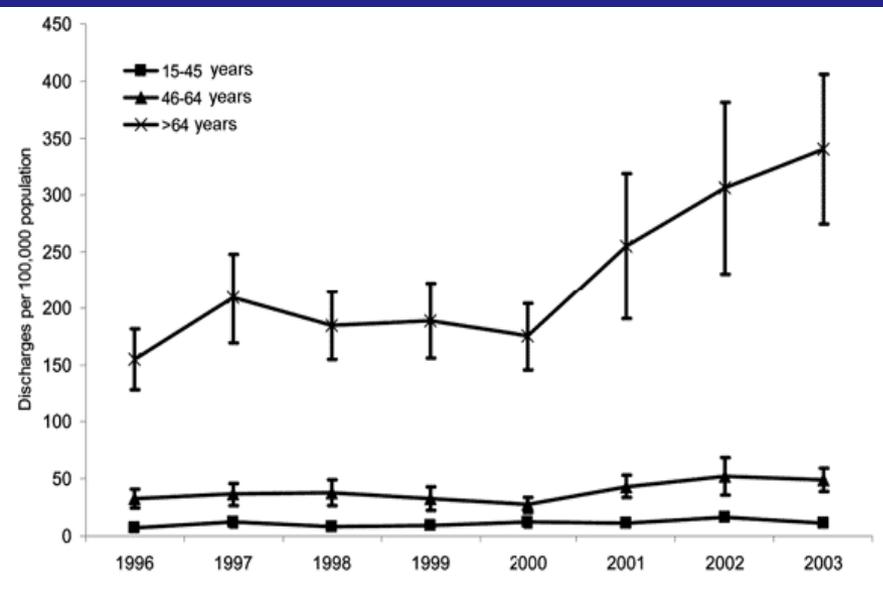
Objectifs secondaires :

- Déterminer chez les patients présentant une infection à CD la fréquence et les facteurs associés à la survenue de récurrence, de maladies sévères, et de mortalité
- Etudier l'impact du génotype 027 sur la survenue de ces événements.
- Etudier la mortalité attribuable aux infections à CD de génotype 027 et non-027.

Justification de l'étude

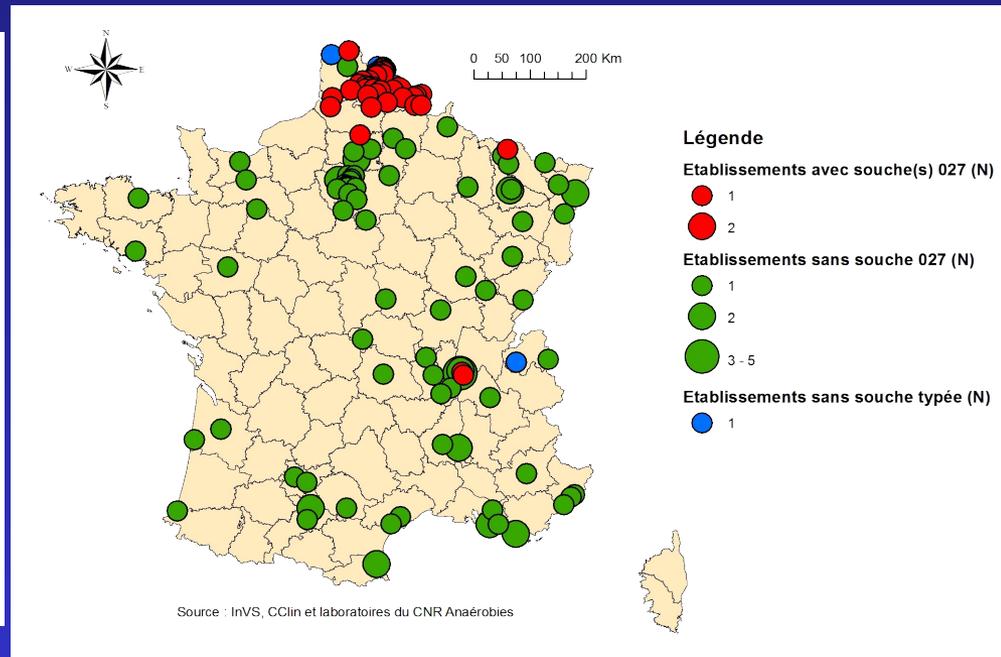
1- Augmentation constante de l'incidence des infections à CD - émergence et de la dissémination rapide des CD de génotype 027

Taux d'hospitalisation avec diagnostic de *C. difficile*, par classe d'âge et par année, Etats-Unis, 1996-2003



Dijon, 14/06/07

Episodes d'infections à CD signalés, par type de génotype, France, 2006-2007 (données InVS / Raisin / CNR au 04/04/07)



Justification de l'étude

Facteurs de risque de survenue des infections à CD :

- La grande majorité des études réalisées au niveau d'un centre hospitalier et de manière rétrospective.
 - la population hospitalisée et les traitements antibiotiques prescrits dans ce centre
 - génotype de CD dominant dans ce centre
- Peu d'études multicentriques prospectives sont disponibles, et aucune en France.

Justification de l'étude

- Facteurs de risque de survenue d'une récurrence :
 - peu d'études
 - rechute et réinfection n'ont pas toujours été distinguées
- Facteurs de risque de survenue de formes sévères, et de mortalité
 - peu d'études
 - l'association entre la sévérité et le génotype ajusté sur les facteurs de confusion potentiels.

Les questions de recherche

- Les facteurs associés à la survenue des infections à CD globalement et selon le génotype dans une étude multicentrique
 - Les raisons de l'émergence des infections à CD génotype 027 ?
 - Facteurs de risque de survenue des infections à CD de génotype 027 différents de ceux des infections à CD en général ? Différence en terme de risque relatif ?
- Récidives vs. réinfections
- Mortalité attribuable : infections à CD de génotype 027 ou non-027

Justification des choix méthodologiques et méthodes

Identifier les déterminants de la survenue d'une infection à CD de génotype non-027 et 027

- Schéma de l'étude envisagée : type cas-témoins

Comprendre les raisons de l'émergence des infections à CD génotype 027

- 2 études cas-témoins : les déterminants de la survenue d'une infection à CD de génotype non-027 et 027

puis comparer :

- les facteurs de risque identifiés de survenue de ces infections
- la force de l'association mise en évidence entre ces facteurs de risque et l'infection à CD.

Etudes cas-témoins

- **Cas = patients hospitalisés avec une infection à CD.**
 - présence d'une diarrhée (plus de deux selles non moulées par 24h sur au moins 2 jours consécutifs) et mise en évidence de la toxine soit par un test immunoenzymatique, soit par le test de cytotoxicité.
- **Témoins appariés = patients hospitalisés; absence de diarrhée pendant et dans la semaine précédant l'hospitalisation; recherche de CD négative (toxine et culture négatives).**
 - hospitalisés dans le même service que les cas au moment du diagnostic de l'infection à CD
 - durée d'hospitalisation = durée d'hospitalisation des cas au moment du diagnostic de l'infection à CD (+/- 3 jours).
 - appartenant à la même classe d'âge que les cas

Expositions : 2 mois précédant le début de la symptomatologie

- **Liés à l'hôte** : sexe, pathologie intestinale chronique, antécédent d'intervention gastro-intestinale, sonde gastrique, co-morbidité, immunodépression
- **Liés à un traitement associé** :
 - antibiothérapie : la nature de l'antibiothérapie, la date de début et de fin de l'antibiothérapie, la posologie de l'antibiothérapie, l'utilisation ou non de plusieurs antibiotiques, l'utilisation ou non d'antibiotiques d'excrétion biliaire
 - antisécrétoire gastrique, laxatifs, ralentisseurs du transit, chimiothérapie, corticothérapie
- **Liés à l'environnement** :
 - avoir été hospitalisé,
 - avoir été dans une structure, une unité d'hospitalisation, au même étage, la même chambre où un ou des cas d'infection à CD a(ont) été diagnostiqué(s)

Déterminer l'incidence et les facteurs associés à la survenue de récurrence, maladies sévères, mortalité

- Le schéma d'étude : une enquête de cohorte prospective.
 - Les patients présentant une infection à CD (*« les cas » de l'étude cas-témoins*) seront suivis au cours du temps dans les 2 mois qui suivent le diagnostic de l'infection à CD.

Récidive

- Diminution du nombre de selles à ≤ 2 selles moulées par 24h sur 2 jours
- Réapparition de > 2 selles non moulées par 24h sur au moins 2 jours consécutifs + mise en évidence de la toxine de CD après la fin de l'antibiothérapie et dans un intervalle de 2 mois après le diagnostic de l'infection à CD
- Souche de CD isolée au moment de la récidive présentant le même profil par PCR-ribotypage que la souche isolée de l'épisode initial

Infection sévère à CD

- une admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'infection à CD ou de ses complications (choc nécessitant le maintien des fonctions vitales, mégacôlon, ou perforation colique) ;
- une chirurgie pour mégacôlon, perforation ou colite réfractaire ;
- le décès dans les 30 jours qui suivent le début des symptômes si l'infection à CD est la cause initiale ou associée du décès.

Variables étudiées

- Facteurs liés à l'hôte (cas-témoins)
- Facteurs liés à la première infection à CD et prise en charge de cette infection :
 - Formes cliniques
 - Le génotype du CD identifié, génotype 027 ou non.
 - Traitement mis en place pour l'infection à CD : traitement antibiotique, reconstituant de la flore colique, sonde gastrique
 - Facteurs liés à un traitement associé (cas-témoins) : dans les 2 mois précédant le début de la symptomatologie mais aussi au cours des 2 mois suivant le diagnostic d'une infection à CD.

Déterminer la mortalité attribuable aux infections à CD

Patients présentant une infection à CD et un témoin apparié

Suivis au cours du temps dans les 2 mois qui suivent le diagnostic de l'infection à CD

Le taux de mortalité de ces groupes sera comparé.

Identification des patients infectés par le CD (des cas), des témoins, et circuit des données

- Un binôme clinicien-microbiologiste
- Identification des cas = identification de la toxine; le microbiologiste alerte le clinicien; vérifie si le patient remplit les critères d'inclusion; inclusion
- Identification des témoins : 2 témoins appariés par le clinicien en charge du patient « cas »; un prélèvement des selles sera réalisé; si la recherche négative inclusion

Identification des patients infectés par le CD (des cas), des témoins, et circuit des données

- Recueillir les informations
 - le jour ou le lendemain de l'inclusion
 - puis toutes les semaines (téléphone)
- Questionnaires standardisés
- Les souches de CD isolées chez le cas à l'inclusion et en cas de survenue d'une récurrence, seront adressées à l'un des 6 laboratoires experts responsables de la caractérisation phénotypiques et génotypique des souches.
 - laboratoires experts participant au signalement et à la surveillance des infections à CD qui seront mis en place par l'InVS en septembre 2007.

Nombre de sujets nécessaires

- **En considérant le principal facteur de risque suspecté « prescription d'antibiotique »**
 - le pourcentage de personnes hospitalisées sous antibiotiques est estimé à 11%*
 - OR = 2
 - puissance = 80%
 - risque d'erreur de première espèce = 5%.

260 cas et 520 témoins
- **Deux analyses séparées**
 - 260 cas de génotype non-027 et 520 témoins
 - 260 cas de génotype 027 et 520 témoins

Centres participant à l'étude

- Incidence des infections à CD à l'hôpital, en période non épidémique en France (1 à 10 pour 1000 admissions)
- Evolution actuelle de l'épidémie en France ;
- Ce qui a été rapporté dans les autres pays ayant connu une épidémie d'infection à CD génotype 027

Centres participant à l'étude

- Pour avoir un nombre suffisant de patients infectés par le CD de génotype non-027 :
 - 5 centres hospitaliers universitaires où aucun cas d'infection à CD de génotype 027 n'a été identifié à ce jour : CHU Montpellier, CHU Nancy, CHU Rouen, CHU Toulouse, CHU Saint-Antoine (Paris)
- Pour avoir un nombre suffisant de patients infectés par le CD de génotype 027 :
 - 9 centres hospitaliers dans la région Nord - Pas-de-Calais ayant connu une épidémie d'infection à CD de génotype 027
 - 2 centres hospitaliers universitaires dans des régions où des cas groupés d'infection à CD de génotype 027 ont été constatés fin 2006 : CHU Amiens, CHU Lyon

- La liste des centres qui seront inclus pourra évoluer en fonction du devenir de l'épidémie actuelle.
- Surveillance épidémiologique des infections à CD par l'InVS/Raisin en septembre 2007 basée sur des laboratoires experts localisés dans 6 centres hospitaliers français.

Faisabilité

Nombre de cas attendu de CD par centre inclus dans cette étude
(Incidence des infections à CD à l'hôpital 1 à 10 pour 1000
admissions en période non épidémique

	Nombre d'entrées par an	Nombre de cas de <i>Clostridium difficile</i> attendu par an
CH Montpellier	121 000	121
CHU Nancy	99 000	99
CHU Rouen	96 000	96
CHU Toulouse	165 000	165
Saint-Antoine (AP-HP)	41 000	41
		= 522
CHU Amiens	71 000	71
Hospices Civils Lyon	238 000	238
		= 309
CH Arras	29 000	29
CH Béthune	29 000	29
CH Institut Catholique de Lille	39 000	39
CH Lens	42 000	41
CHRU Lille	131 000	131
CH Maubeuge	21 000	21
CH Roubaix	43 000	43
CH Tourcoing	26 000	26
CH Valenciennes	56 000	56
		= 415

Faisabilité

						Nb de cas attendu de CD/an	Prévalence 027	Nb non-027/an	Nb 027/an
Cinq centres hospitaliers universitaires où aucun cas d'infection à CD de génotype 027 n'a été identifié à ce jour (Montpellier, Nancy, Rouen, Toulouse, Saint-Antoine)						522	5%	496	26
Centres hospitaliers universitaires des régions où des cas groupés d'infection à CD de génotype 027 ont été constatés fin 2006 (Amiens, Lyon)						309	20%	247	62
Centres hospitaliers de la région Nord - Pas-de-Calais (CHU de Lille, CH Arras, CH Béthune, CH de l'Institut Catholique de Lille, CH Lens, CH Maubeuge, CH Roubaix, CH Tourcoing, CH et Valenciennes)						415	50%	208	208
Total						1246		951	295

Réponse PHRC

- **Faisabilité** : génotype 027
- **Choix des témoins**

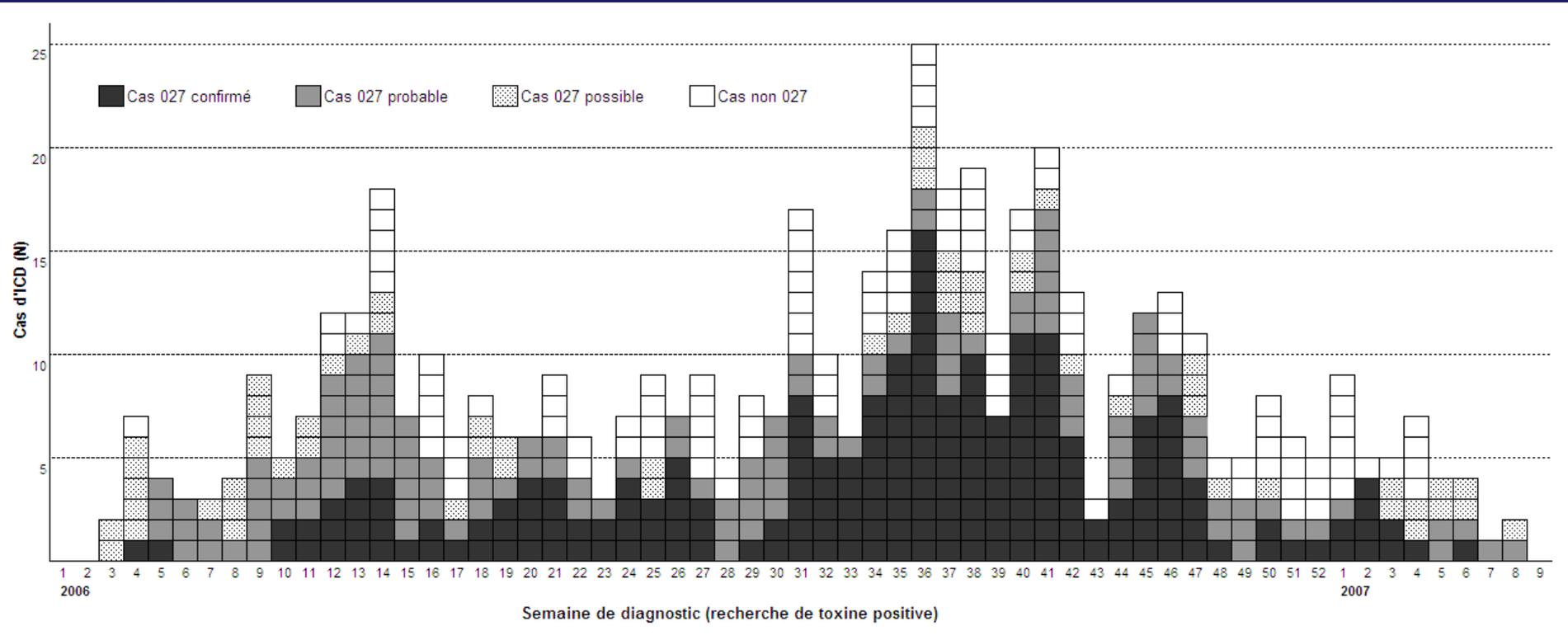
Au total, malgré la compétence reconnue de l'équipe, il est préconisé de présenter le projet avec un groupe contrôle présentant moins de risques de facteurs de confusion et d'étoffer le nombre de centres susceptibles d'inclure des patients CD 027.

Ce travail multicentrique est jugé original car visant à identifier les facteurs de risque et le pronostic d'infections à *Clostridium difficile* dont celles du génotype redoutable 027. Une méthodologie de type cas-témoin est proposée, même si la partie pronostique correspond à une étude de cohorte prospective avec appariement. Plusieurs points importants sont soulignés par les experts :

- l'inclusion de 260 patients avec CD de génotype 027 durant la période d'étude est très optimiste sauf à tabler sur une ou plusieurs épidémies mal maîtrisées
- surtout, il est très improbable que les FdR et le pronostic puissent être identifiés de façon rigoureuse en ayant inclus des témoins non-diarrhéiques durant tout leur séjour : comment imaginer que les motifs d'hospitalisation soient les mêmes entre les deux groupes ? comment interpréter le rôle des agents agissant sur le transit intestinal si le groupe contrôle ne comporte que des patients sans problème de transit ? comment comparer des patients fébriles avec diarrhée avec des patients apyrétiques sans diarrhée ? Il est proposé de composer le groupe contrôle avec des patients diarrhéiques avec absence de CD
- la fiche d'information et de consentement n'apparaît pas dans le dossier soumis.

Au total, malgré la compétence reconnue de l'équipe, il est préconisé de présenter le projet avec un groupe contrôle présentant moins de risques de facteurs de confusion et d'étoffer le nombre de centres susceptibles d'inclure des patients CD 027.

Infections à *C. difficile*, par type de cas et semaine de diagnostic, Nord-Pas de Calais, janvier 2006 à mars 2007 (n=498 cas)



Somme, Rhône et Moselle

Le clone épidémique 027 est défini par l'association des caractéristiques suivantes

- souche ayant un profil 027 par PCR ribotypage ;
- souche ayant une résistance à l'érythromycine et à la moxifloxacine ;
- souche positive pour la toxine binaire ;
- souche de toxinotype III ;
- souche dont le gène *tcd* a une mutation en position 117 du gène et une délétion de 18 pb