

Clostridium difficile **conséquence d'un désordre écologique**

JP Bru
CH Annecy



***Clostridium difficile* – données historiques générales**

Portage:

2 – 3 % de population communautaire
20 – 30 % patients hospitalisés

Colite

prévalences incidences non connue

Incidence 3.4 – 8.9 / 1000 admissions

facteurs de risque:

âge

hospitalisation

infection VIH

antibiothérapies

autres: PEP, sonde naso gastrique, laxatifs

réponse au traitement 90%

Récurrentes 10 – 15 %

Mortalité attribuable < 2 %

Bartlett Gastroenterology 1978

Bartlett CID 1992

Kelly NEJM 1994

Wiström JAC 2001

Kine CID 2002

Clostridium difficile physiopathologie des DACD

Importance de l'association antibiotique - colite à CD

	OR	RR	
		Mc Farlane (1)	Chang (2)
Exposition à Antibiotique	2.86 – 6.92		4.22 (2.11-8.45 95% CI)
Clindamycine	2.12 – 42		
C3G	3.84 – 26	2.07 (1.06-6.62 95% CI)	
Pénicillines		3.62 (1.28-8.42 95% CI)	

C. Theriot J Antimicrob Chemoter 2003;51:1339-50

Revue systématique 49 publications

(1) - JID 1990;102:678-84

(2) - CID 2000;32:17-22

Clostridium difficile physiopathologie des DACD

Déséquilibre de la flore digestive (anaérobie
probablement)

Facilite la colonisation par les spores de CD

Autolise la croissance de CD
s'accompagne de production et libération
des exotoxines

Bartlett CID 2002

Clostridium difficile nouvelle épidémiologie

Augmentation de fréquence des cas de DACD

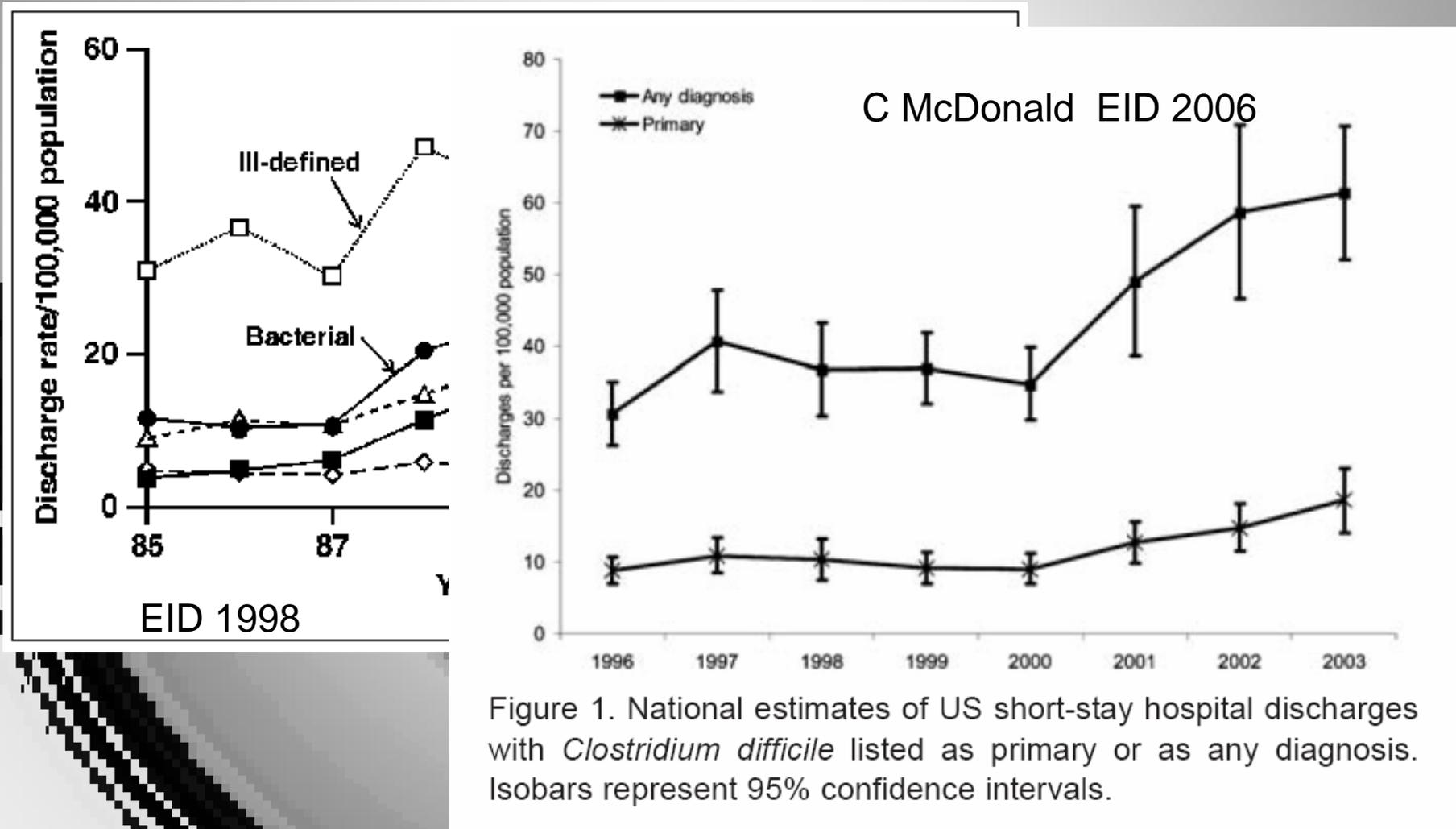


Figure 1. National estimates of US short-stay hospital discharges with *Clostridium difficile* listed as primary or as any diagnosis. Isobars represent 95% confidence intervals.

Clostridium difficile nou

Augmentation de fréquence des c

Épidémie à multiples foyers Am.

Mortalité anormalement éle

Quebec 2004 CD
Récurrences plus fréquentes
chez les malades traités
par métronidazole

22.5 pour
mortalité 6

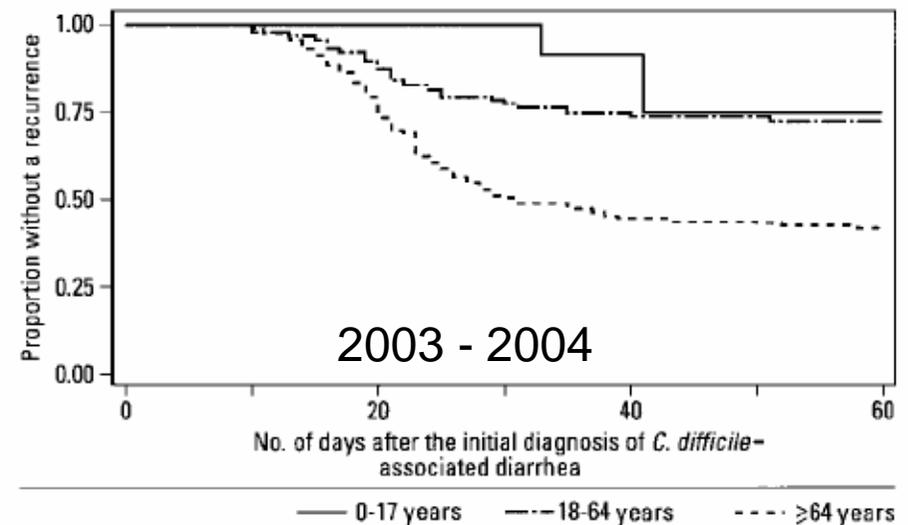
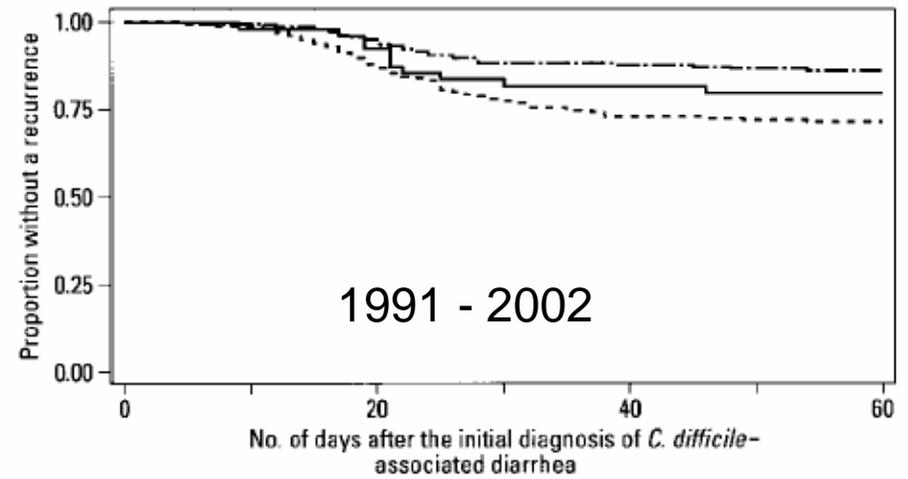


Figure 2. Kaplan-Meier plot of the 60-day probability of recurrence among patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with only metronidazole in 1991–2002 (*top*) and 2003–2004 (*bottom*), according to age group.

***Clostridium difficile* épidémie actuelle**

***Clostridium difficile* souche épidémique:
ribotype 027 toxinotype III**

→ Hyperproductrice de toxines A & B
(délétion tcdC)

→ Haut niveau de résistance aux fluoroquinolones

Quelles raisons à un phénomène épidémique ?

Clostridium difficile quels antibiotiques responsables

OR faibles

Pénicillines spectre étroit

Vancomycine

Métronidazole

Aminosides

Macrolides

Chimiothérapies anticancéreuses

OP

OR les plus élevés

Clindamycine 2 - 18

C3G 5 - 36

fluoroquinolones 2.2 - 9.13

Biggare J Hosp Inf 1998

Johnson NEJM 99

Yip JAMA 2001

Starr age & aging 2003

Mc Cusker EID 2003

Thomas JAC 2001

Gaynes CID 2001

Pépin CID 2005

Loo NEJM 2005

Kazakov Ann Int Med 2006

***Clostridium difficile* épidémie actuelle**

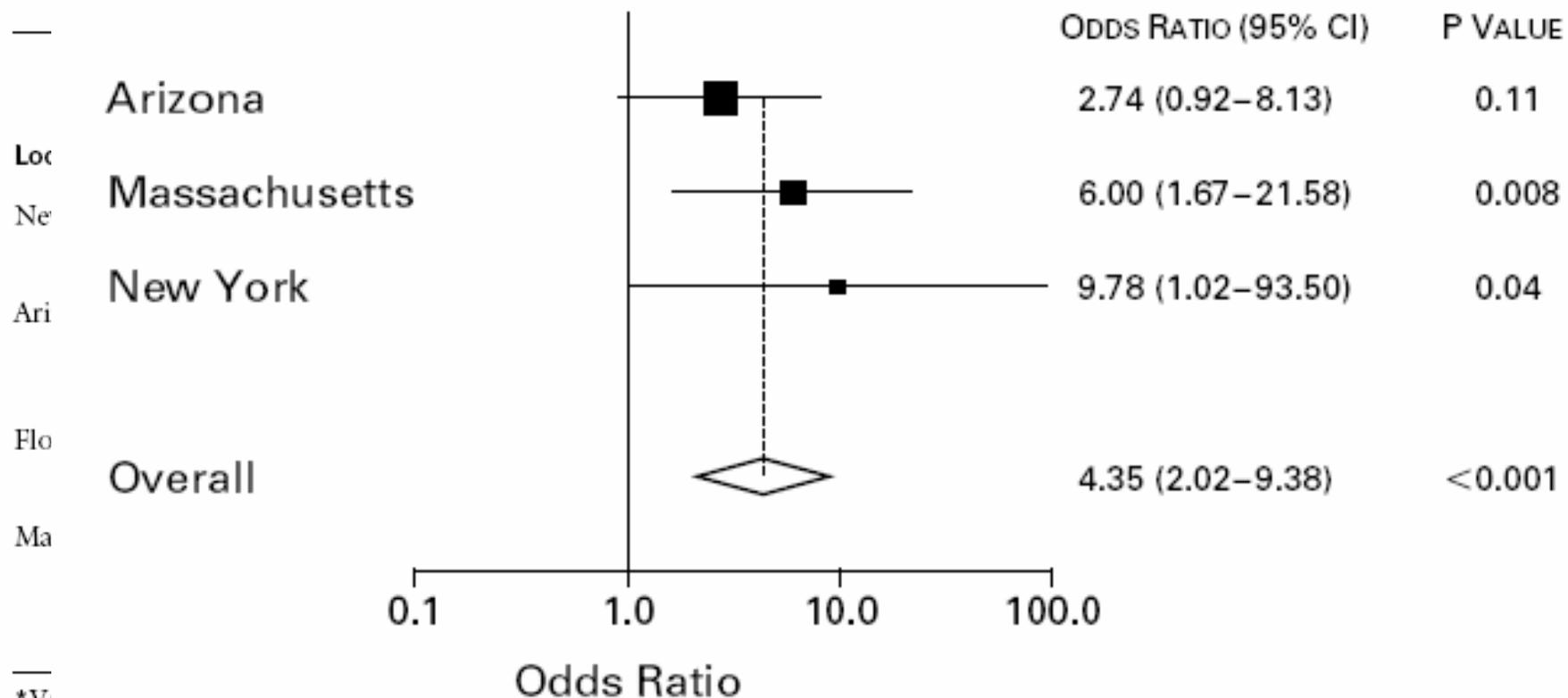
***Clostridium difficile* souche épidémique:
ribotype 027 toxinotype III**

→ Hyperproductrice de toxines A & B
(délétion tcdC)

→ Haut niveau de résistance
aux fluoroquinolones

Clostridium difficile rôle de la résistance: clindamycine

TABLE 1. OUTBREAKS OF DIARRHEA ASSOCIATED WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*



Utilisation de clindamycine chez patients
avec DACD: souche épidémique vs autres
souches

S Johnson, NEJM 1999

Clostridium difficile rôle de la résistance: clindamycine

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

***Clostridium difficile* rôle de la résistance: clindamycine**

La résistance à la clindamycine

augmente le risque de DACD chez les
malades traités par clindamycine

Participe au risque épidémique

S Johnson NE 1999

Table 4. Multivariate Model of the Risk of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea According to the Use of Antibiotics among Case Patients, as Compared with Matched Controls, January 11 through June 26, 2004.*

Antibiotic	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Any cephalosporin	3.8	2.2–6.6
First-generation	2.4	1.2–4.6
Second-generation	6.0	2.1–17.5
Third-generation	3.0	1.4–6.8
Any fluoroquinolones	3.9	2.3–6.6
Ciprofloxacin	3.1	1.8–5.4
Gatifloxacin or moxifloxacin	3.4	1.5–7.7
Levofloxacin	0.6	0.2–1.9
Clindamycin	1.6	0.5–4.8
Aminoglycosides	0.7	0.3–1.9
Macrolides	1.3	0.6–2.9
Intravenous vancomycin	1.3	0.5–3.1
Penicillins combined with β -lactamase inhibitor	1.2	0.7–2.3
Penicillins	0.7	0.3–2.9
Carbapenems	1.4	0.3–6.3

Épidémie
DACD
Québec

souche
027

Clinda S

Loo 
2005

Clostridium difficile: rôle des fluoroquinolones

TABLE 2

RESULTS OF UNIVARIATE AND MULTIVARIATE ANALYSES WITH CONTROLS MATCHED BY DURATION OF HOSPITAL STAY

Variable	Case-Control Pairs				OR	CI ₉₅	Univariate	Logistic Regression	
	+/+	+/-	-/+	-/-			P	OR	P
Penicillins	0	3	3	21	1.0	0.32-3.10	1.0		
Cephalosporins	1	16	2	8	8.0	1.8-34.7	.01	6.7	.02
Ciprofloxacin	2	12	1	12	12.0	1.6-92.3	.02	9.5	.05
Clindamycin	16	9	1	1	9.0	1.1-71.0	.04		
Gentamicin	1	8	3	15	2.7	0.71-10.1	.15		

USA, épidémie 1 hôpital

Yip Infec Contr Hosp Epi 2001

Clostridium difficile: rôle des fluoroquinolones

Table 3. Multivariable model of risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in cases (n=30) versus controls (n=60), controlling for days at risk

Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval
Fluoroquinolones	12.7	2.6 to 61.6
Cephalosporins	0.4	0.1 to 1.5
Clindamycin	2.2	0.5 to 9.1

USA 4 hopitaux (Veterans Affairs Maryland)

M McCusker EID 2003

***Clostridium difficile*: rôle des fluoroquinolones**

Molécule	OR
Clindamycine	4.8 (1.9 – 12)
Ceftriaxone	5.4 (1.8 – 15.8)
Lévofloxacine	2.0 (1.2 – 3.3)

Epidémie Pittsburg

Muto Inf Contr Hosp 2005

Clostridium difficile: rôle des fluoroquinolones

Table 3. Adjusted hazard ratios of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD), according to the duration of use of each class of antibiotics.

Antibiotic class	Adjusted hazards ratio (95% CI), ^a by duration of therapy		
	1–3 days	4–6 days	≥7 days
Fluoroquinolones	2.42 (1.62–3.62)	2.99 (2.06–4.35)	4.33 (3.21–5.84)
First-generation cephalosporins	1.07 (0.66–1.75)	2.61 (1.28–5.31)	3.14 (1.98–4.98)
Cefuroxime and oral second-generation cephalosporins	1.20 (0.73–1.98)	1.80 (1.17–2.76)	1.80 (1.20–2.69)
Cefoxitin	3.41 (2.07–5.60)	2.58 (0.36–18.63)	2.14 (0.29–15.54)
Third-generation cephalosporins	1.41 (0.94–2.10)	1.53 (0.93–2.53)	1.75 (1.08–2.83)
Macrolides	1.38 (0.80–2.40)	1.62 (0.88–2.97)	2.09 (1.12–3.90)
Clindamycin	1.15 (0.47–2.83)	2.35 (0.86–6.43)	2.38 (1.15–4.93)
Intravenous β -lactam/ β -lactamase inhibitors	1.75 (0.96–3.18)	1.98 (1.13–3.50)	1.82 (1.15–2.88)

***Clostridium difficile* épidémie actuelle**

***Clostridium difficile* souche épidémique:
ribotype 027 toxinotype III**

→ Hyperproductrice de toxines A & B
(délétion tcdC)

→ Haut niveau de résistance
aux fluoroquinolones

Clostridium difficile épidémie actuelle: rôle de la résistance aux fluoroquinolones

Table 2. Resistance of Current BI/NAP1 *Clostridium difficile* Isolates, Current Non-BI/NAP1 Isolates, and Historic BI/NAP1 Isolates to Clindamycin and Fluoroquinolones.*

Antimicrobial Agent	Current BI/NAP1 Isolates (N=24) no. with intermediate resistance or resistant (%)§	Current Non-BI/NAP1 Isolates (N=24) no. with intermediate resistance or resistant (%)§	P Value†	Historic BI/NAP1 Isolates (N=14) no. with intermediate resistance or resistant (%)	P Value‡
Clindamycin	19 (79)	19 (79)	1.0	10 (71)	0.7
Levofloxacin	24 (100)	23 (96)	1.0	14 (100)	1.0
Gatifloxacin	24 (100)	10 (42)	<0.001	0	<0.001
Moxifloxacin	24 (100)	10 (42)	<0.001	0	<0.001

USA 8 hôpitaux épidémie 2000 - 2003

C McDonald NEJM 2005

Clostridium difficile épidémie actuelle: rôle de la résistance aux fluoroquinolones

Antibiotic	NAP1 strains (174 isolates)			NAP2 strains (28 isolates)			Non-NAP1 non-NAP2 strains (46 isolates)		
	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	% Resistant	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	% Resistant	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	% Resistant
Clindamycin	2	4	0	>128	>128	88.8	4	>128	25
Clarithromycin	>128	>128	99.4	>128	>128	85.2	0.5	>128	25
Ceftriaxone	64	64	99.4	128	128	88.5	32	64	12.5
Gatifloxacin	128	>128	98.8	64	>128	88.5	4	64	12.5
Moxifloxacin	64	128	98.8	64	>128	88.5	4	64	12.5

Épidémie Québec

AM Bourgault A.C. 2006

Clostridium difficile épidémie actuelle: différences entre les fluoroquinolones ?

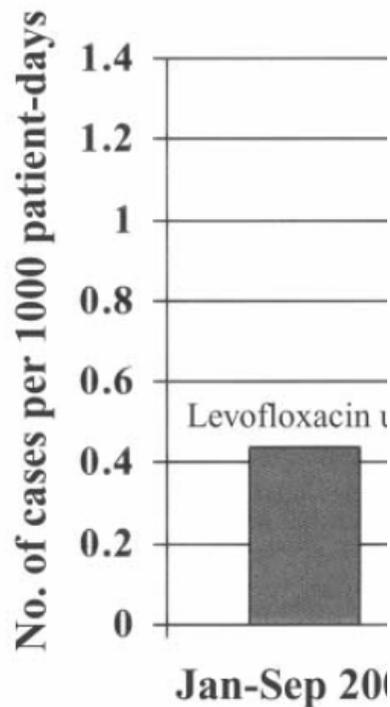


Figure 1. Rate of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at an acute care hospital. * $P < .002$ versus the adjacent period of gatifloxacin use.

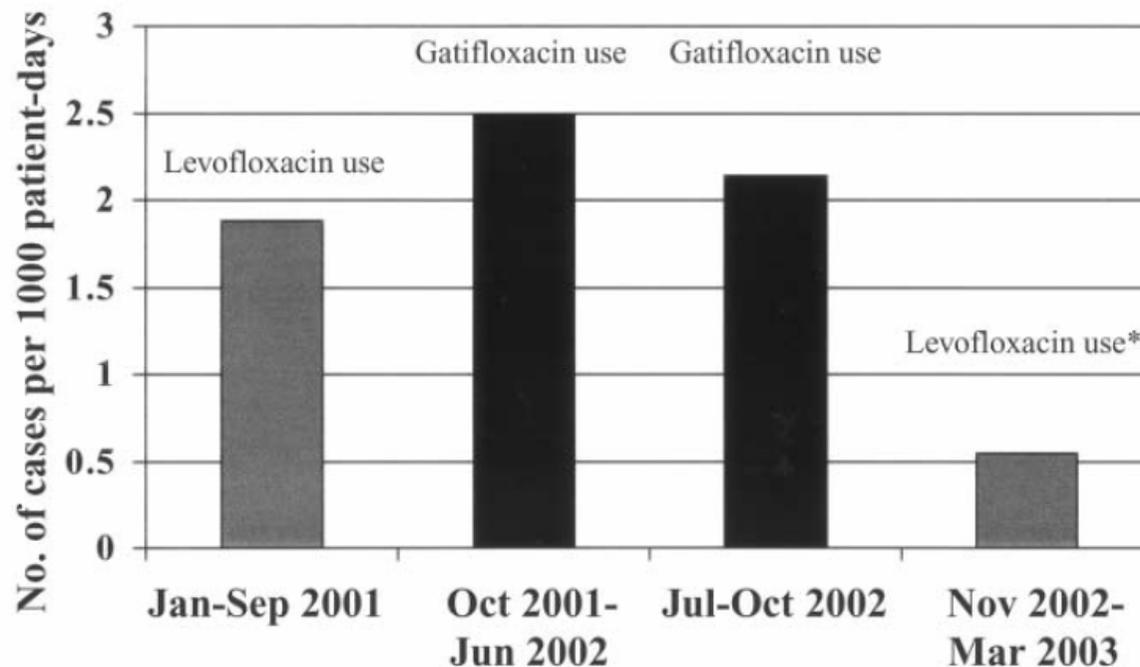


Figure 2. Rate of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at an acute care hospital. $P < .002$ for either period of levofloxacin use versus the second period of gatifloxacin use (July through October 2002). No other rates differed significantly when compared with the adjacent period.

USA épidémie 2 structures de soins

R Gaynes © 2004

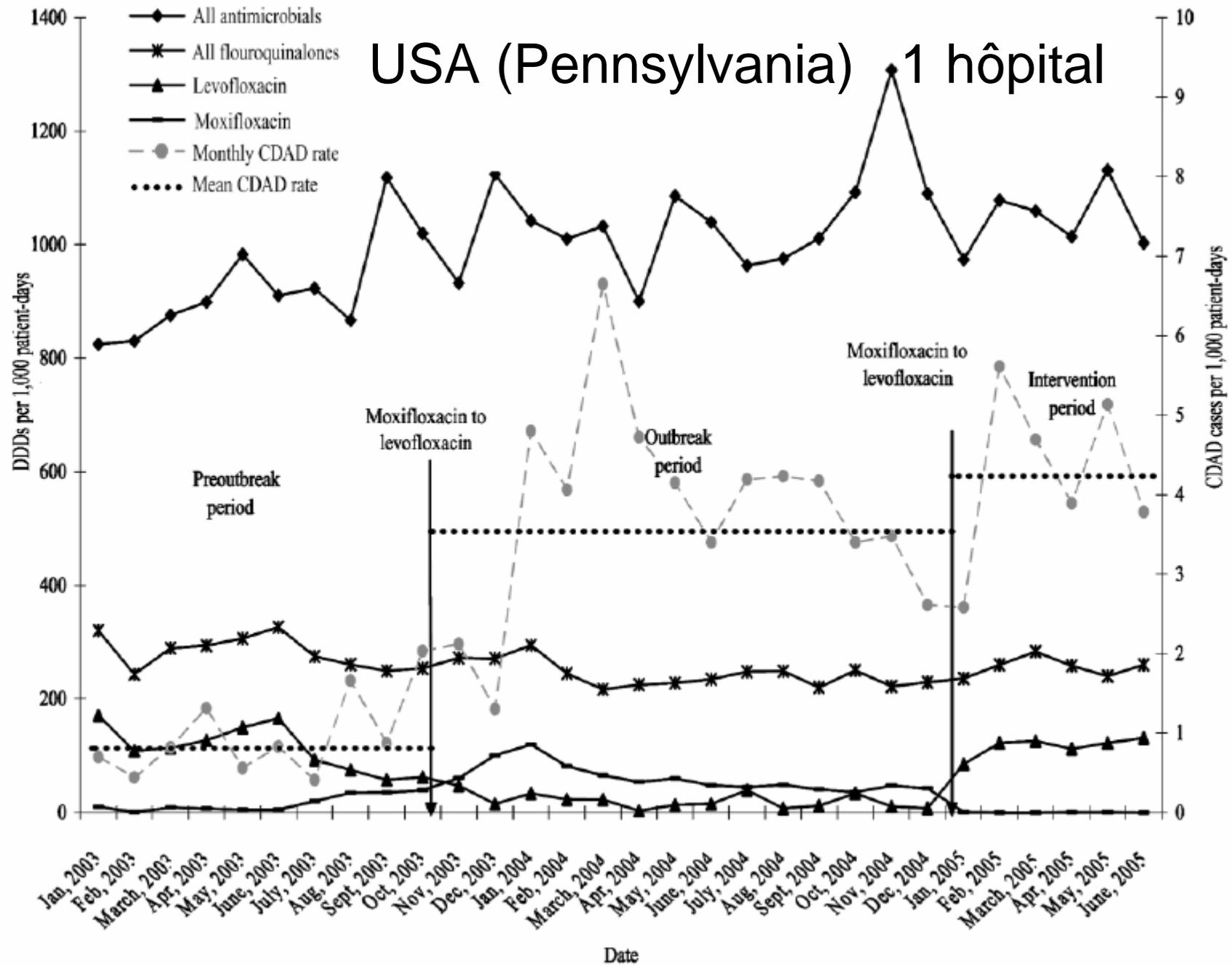
Table 4. Multivariate Model of the Risk of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea According to the Use of Antibiotics among Case Patients, as Compared with Matched Controls, January 11 through June 26, 2004.*

Antibiotic	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Any cephalosporin	3.8	2.2–6.6
First-generation	2.4	1.2–4.6
Second-generation	6.0	2.1–17.5
Third-generation	3.0	1.4–6.8
Any fluoroquinolones	3.9	2.3–6.6
Ciprofloxacin	3.1	1.8–5.4
Gatifloxacin or moxifloxacin	3.4	1.5–7.7
Levofloxacin	0.6	0.2–1.9
Clindamycin	1.6	0.5–4.8
Aminoglycosides	0.7	0.3–1.9
Macrolides	1.3	0.6–2.9
Intravenous vancomycin	1.3	0.5–3.1
Penicillins combined with β -lactamase inhibitor	1.2	0.7–2.3
Penicillins	0.7	0.3–2.9
Carbapenems	1.4	0.3–6.3

Épidémie
DACD
Québec

Loo  2005

USA (Pennsylvania) 1 hôpital



***Clostridium difficile* épidémie actuelle: différences entre les fluoroquinolones ?**

1 quelle réalité ?

2 si oui mécanisme ?

Conséquences différentes sur la flore digestive

Fluoroquinolones activité in vitro anti anaérobie

Organism ^a	Levofloxacin		Gatifloxacin		Moxifloxacin		Gemifloxacin		References
	MIC _{50'} μg/mL	MIC _{90'} μg/mL							
<i>Bacteroides</i> species									[15, 20, 24–26]
<i>Bacteroides fragilis</i>	1.0	4.0	0.5	2.0	0.5	2.0	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	4.0	16.0	1.0	4.0	1.0	16.0	
<i>Bacteroides distasonis</i>	4.0	16.0	0.5	8.0	8.0	16.0	
<i>Bacteroides tectum</i>	0.25	0.25	0.125	0.125	0.06	0.125	0.125	0.25	
<i>Clostridium</i> species									[15, 26]
<i>Clostridium perfringens</i>	0.25	1.0	0.5	0.5	0.06	0.06	
<i>Clostridium clostridiiforme</i>	8.0	16.0	8.0	8.0	0.5	0.5	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.5	0.5	0.25	0.5	0.125	0.25	0.125	0.25	[15, 18, 26]
<i>Peptostreptococcus</i> species									[18, 27]
<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.25	0.5	0.125	0.25	0.125	0.125	0.06	0.06	
<i>Porphyromonas saccharolytica</i>	0.5	0.5	0.5	0.5	0.125	0.125	[15, 26]
<i>Prevotella</i> species									[15, 18, 20]
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1.0	1.0	0.25	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	
<i>Prevotella intermedia</i>	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	

NOTE. MICs were determined at the R. M. Alden Research Laboratory (Santa Monica, CA).

^a At least 10 strains were tested for each organism.

Stein CID 2006

***Clostridium difficile* épidémie actuelle et consommation fluoroquinolones**

référence	Consommation fluoroquinolones		
	Avant épidémie	Pendant épidémie	
Kazakova AIM 2006	185.5 DDD/1000pts-j	200.9 DDD/1000pts-j	P<.001
Muto ICHE 2005	217 DDD/1000pts-j	275 DDD/1000pts-j	P<.001
Pépin CID 2004		25 % des pts hospitalisés ont reçu des fluoroquinolones	

La leçon d'écologie de CD027

1 La résistance de C.difficile est le caractère le plus important à considérer

Il est probablement le facteur déterminant du fait épidémique

2 La conjonction activité déstabilisante sur la flore digestive & résistance de CD crée les meilleures conditions de maladie

3 Les antibiotiques qui ont une action potentiellement plus stressante sur la flore digestive créent peut-être les conditions d'un risque plus important de DACD

La leçon d'écologie de CD027

L'épidémie de Diarrhée Associée à C.difficile 027 est un modèle très pur de conséquences écologiques de l'usage des antibiotiques

Désordre d'une flore

- + émergence d'une souche résistante
- + augmentation importante de l'utilisation d'une famille d'antibiotiques
- + transmission nosocomiale

CD 027 fils du désordre écologique

**Diarrhées Associées à *C.difficile*
indicateur qualité à l'hôpital ?**

