

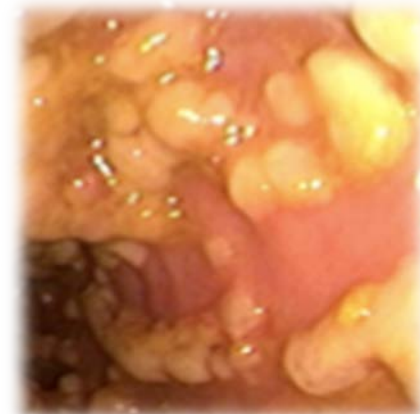
# Aspects épidémiologiques et médico-économiques des infections à *Clostridium difficile*

**Dr Alban LE MONNIER**

GH Paris Saint-Joseph

EA4043 Ecosystème microbien digestif et santé

Université Paris Sud



# Déclaration de conflits d'intérêt

## **Soutiens financiers à la Recherche**

Sanofi-Pasteur, Astellas

## **Conférences : invitations en qualité d'intervenant**

Astellas

Cepheid

## **Conférences: invitations en qualité d'auditeur**

Novartis, Astellas, Sanofi-Pasteur,

bioMérieux, Cepheid

# *Clostridium difficile* et infections

## Microbiologie

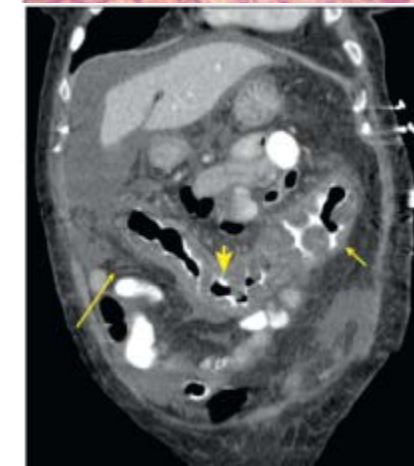
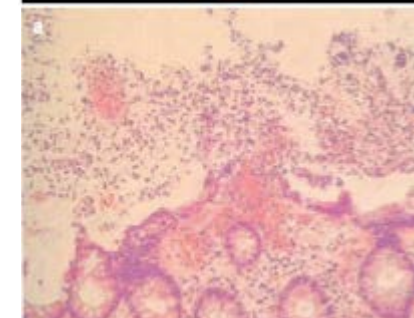
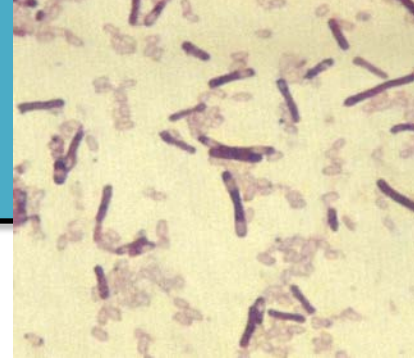
- Bacille Gram positif, anaérobie strict,
- Cycle entre forme végétative et sporulée (forme de résistance),
- Ubiquitaire (environnement, animal et clinique),
- Grande variété de clones parmi les souches toxigènes,
- Un entéro-pathogène majeur ...

## Caractéristiques des Infections à *C. difficile*

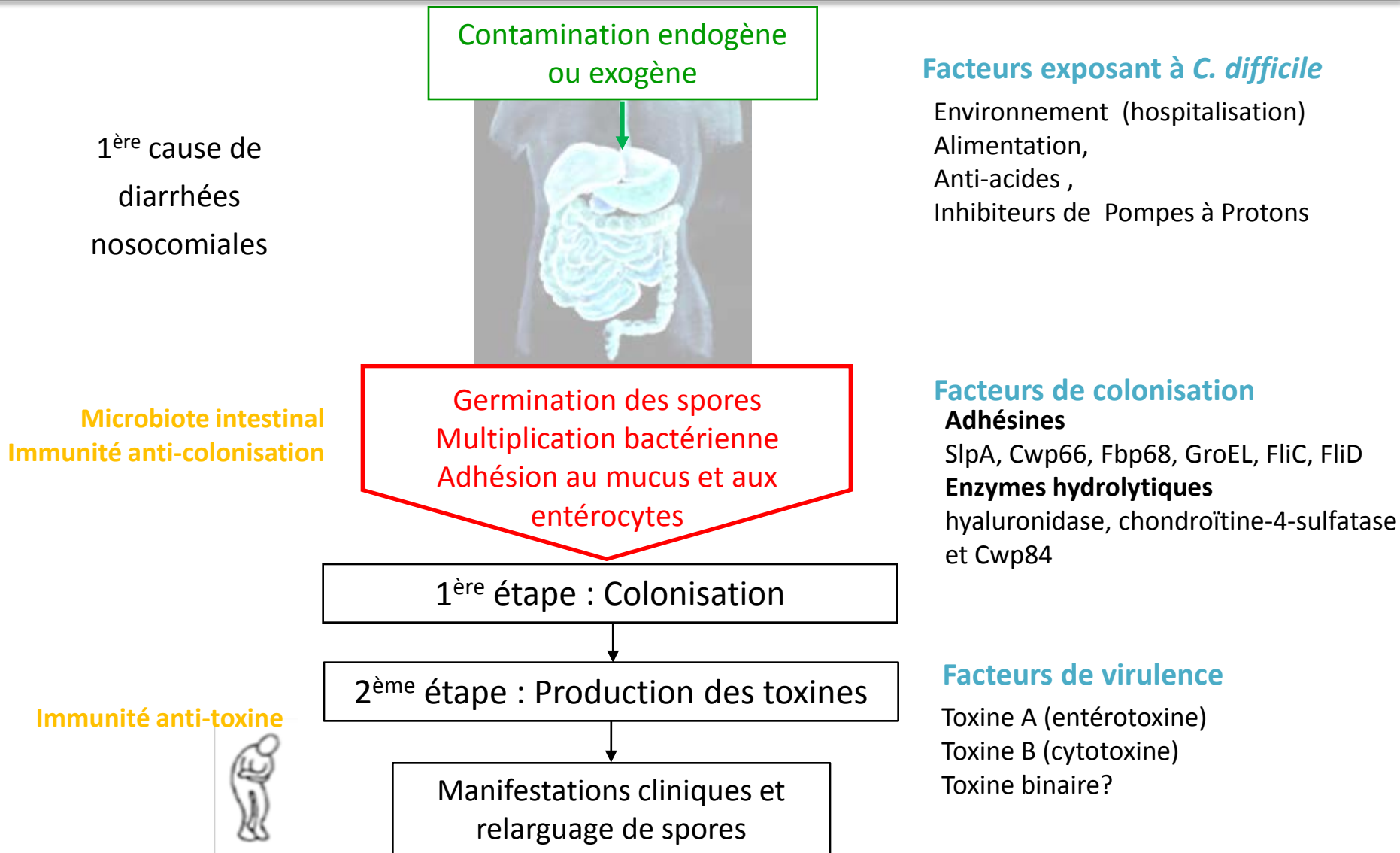
- Colonisation asymptomatique
- Diarrhées aqueuses simples sans colite (mucus mais pas de sang),
  - 1ère cause de diarrhée nosocomiale dans les pays industrialisés
  - 10-25% des diarrhées post-ATB
- Formes sévères avec complications
  - colites pseudomembraneuses (> 95%) et colites fulminantes,
  - mégacôlon toxique,
  - iléus paralytique,
  - perforation intestinale,
  - choc septique

## Pronostic

- Mortalité : diarrhée simple : 0,6 - 1,5 % ; forme sévère : 24 - 38 %
- Récidive : ~20 à 25 %



# Physiopathologie des infections à *C. difficile*



# Facteurs de risque d'ICD

## Facteurs d'exposition

- Forte pression de colonisation
- Prolongation des séjours hospitaliers ou en structures de soins
- Voisin d'un patient infecté
- Occuper une chambre qui a hébergé un patient infecté
- Séjour en soins intensifs
- Alimentation

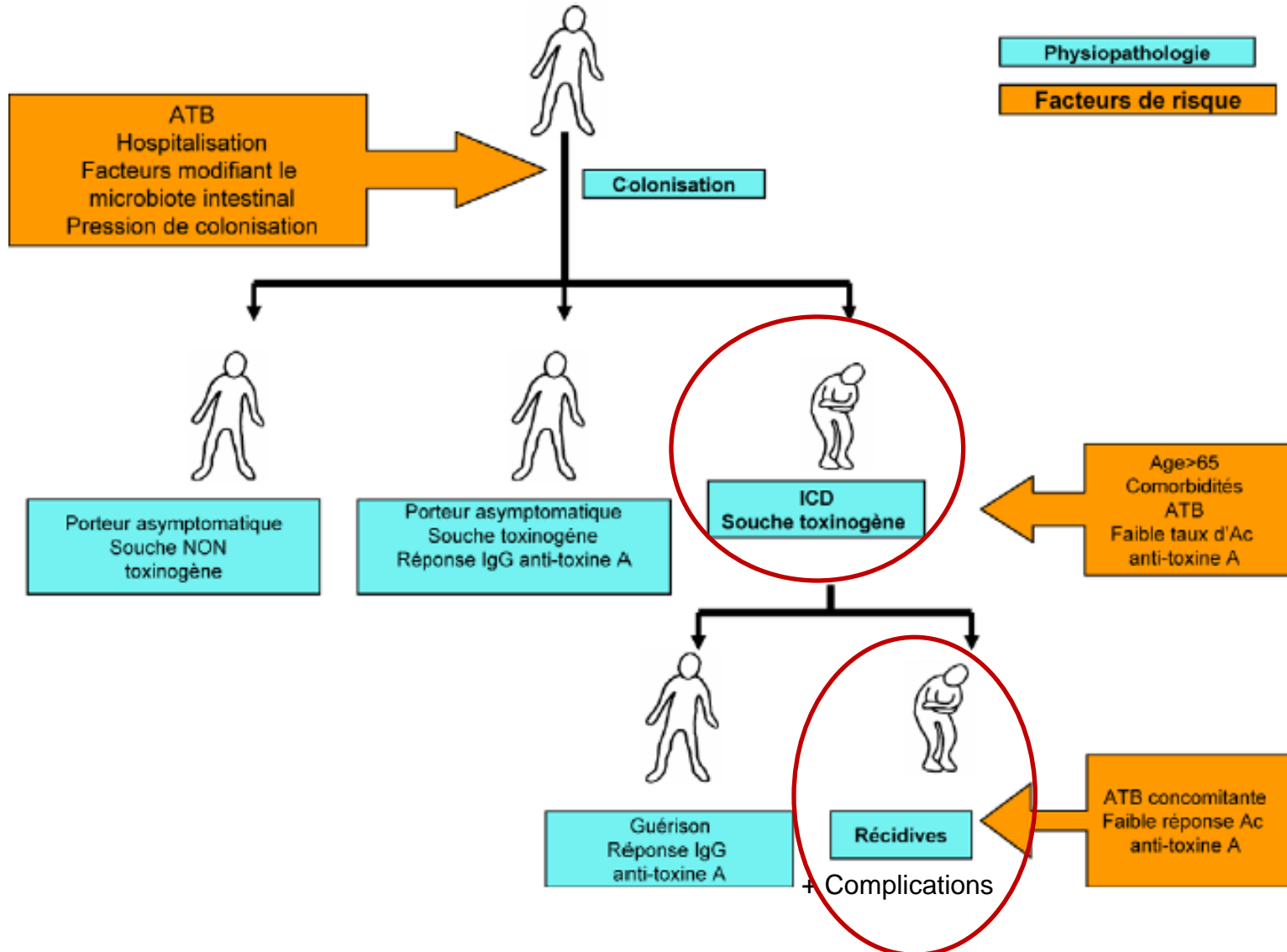
## Facteurs favorisant la colonisation

- Antibiotiques à large spectre (3 catégories)
- Inhibiteurs pompes à protons
- Anti-acides
- Chimiothérapies
- Lavements
- Sondage nasogastrique et chirurgie gastrointestinale
- Laxatifs

## Facteurs liés à l'hôte

- Age : > 65 ans
- Co-morbidités associées et leur sévérité
- Immunodépressions
- Statut immunitaire (taux anticorps neutralisant)
- Femme > homme
- Antécédent d'ICD

# Manifestations cliniques et facteurs de risque



# Modifications récentes de l'épidémiologie des ICD

- **Augmentation de l'incidence des ICD**
  - x3 à x8 en Amérique du Nord en 10 ans<sup>1,2</sup>
  - Amplifiée par des épidémies,
  - Incidence plus importante que les infections à SARM dans certains hôpitaux<sup>3</sup>
- **Augmentation de la sévérité des ICD<sup>4</sup>**
  - Taux de formes sévères : 6% (1993) versus 18.2% (2003)
  - Taux de mortalité à 30 j : 5% (1994) versus 13% (2003)
- **Moins bonne réponse au Métronidazole<sup>5,6,7</sup>**
  - Plus d'échecs thérapeutiques (9.6% en 2002 vs 25.7% en 2004)
  - Plus de rechutes
- **Diffusion vers la communauté et les maisons de retraite<sup>8,9,10</sup>**
  - Emergence dans les populations considérées à faible risque  
Adulte jeune, femme enceinte, jeune enfant (>2 ans), personnes sans antibiotiques (24%), ...
  - Forte prévalence de la colonisation dans les institutions

<sup>1</sup> Gilca R et al, INSPQ 2005

<sup>2</sup> McDonald LC et al, EID 2006

<sup>3</sup> Miller et al ICHE 2011

<sup>4</sup> Pépin J et al, CMAJ 2004

<sup>5</sup> Musher DM et al., CID, 2005

<sup>6</sup> Pepin J et al., CID, 2005

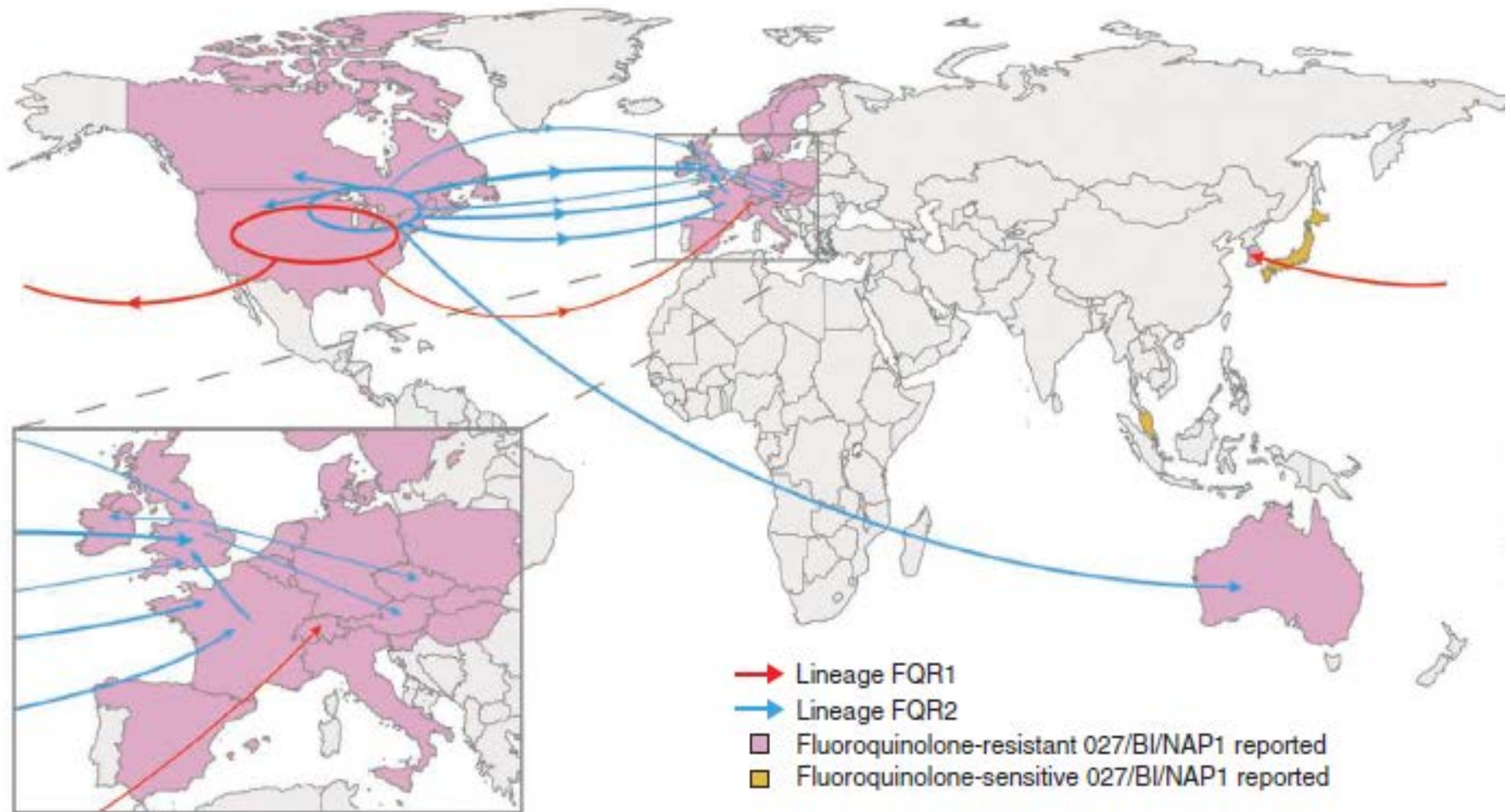
<sup>7</sup> Aslam et al. Lancet Inf. Dis , 2005

<sup>8</sup> Rupnik et al. Nature Rev 2009 ;

<sup>9</sup> Kuijper et al. CMI 2006 ;

<sup>10</sup> Zilberberg et al. Emerg Inf Dis 2010

# Emergence et dissémination de nouvelles souches hyper-virulentes en Europe





# Incidence des ICD dans le monde

**Quebec** (n/10 000 pt/j)

2005-6: **10,5**

2006-2007: **11,7**

2007-2008: **11,5**

2008-2009 : **6,9**

**Europe** : **5,5** /10 000 pt-jour (2008)

**France** : **2,2** /10 000 pt-jour (2009)

**USA**

Ohio: (2006) (n=210 hop.)

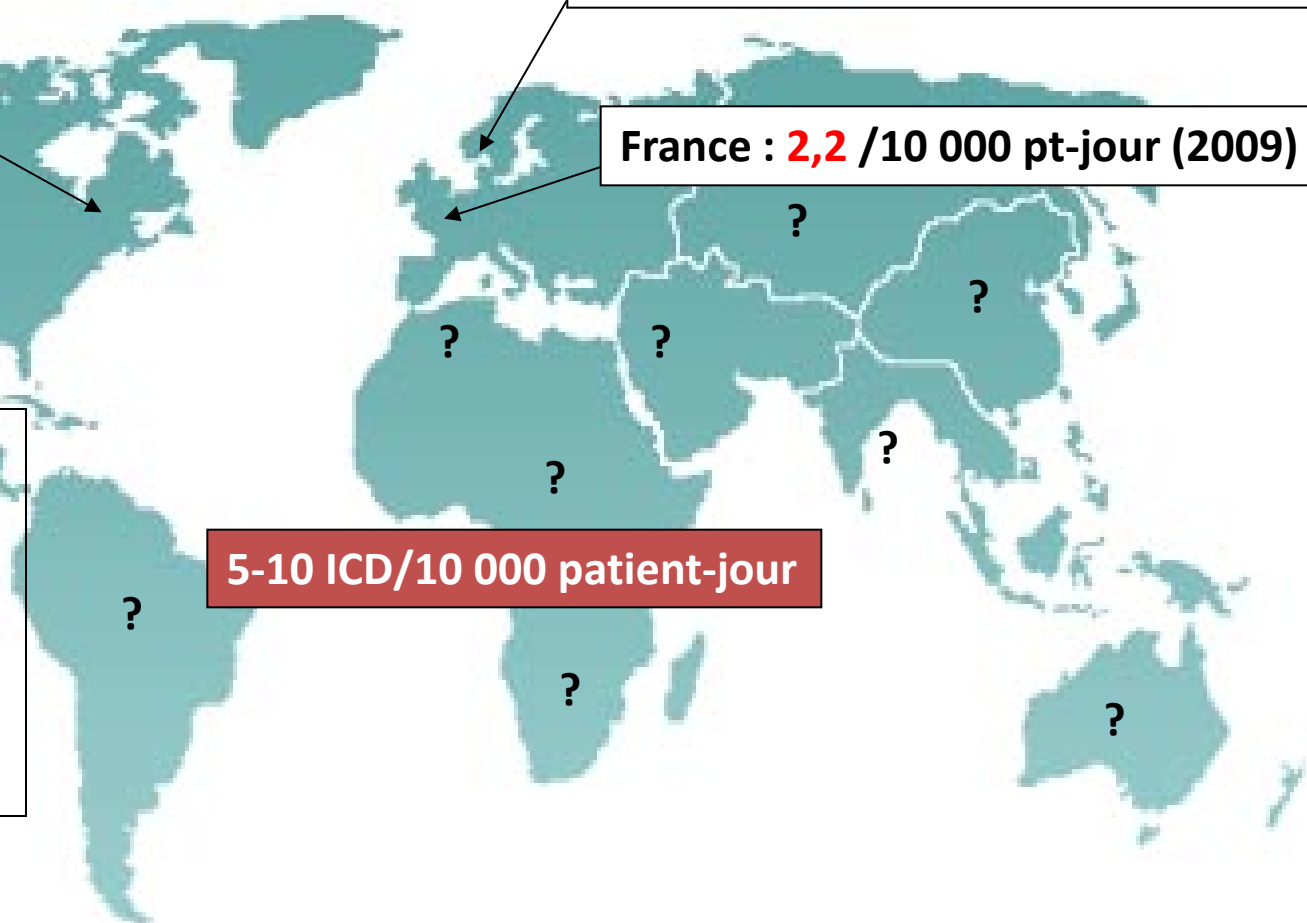
**7,5-9,9** /10 000 pt/j

**MO, MA, OH, IL, UT,**

2000-2006 (n=5 hop.)

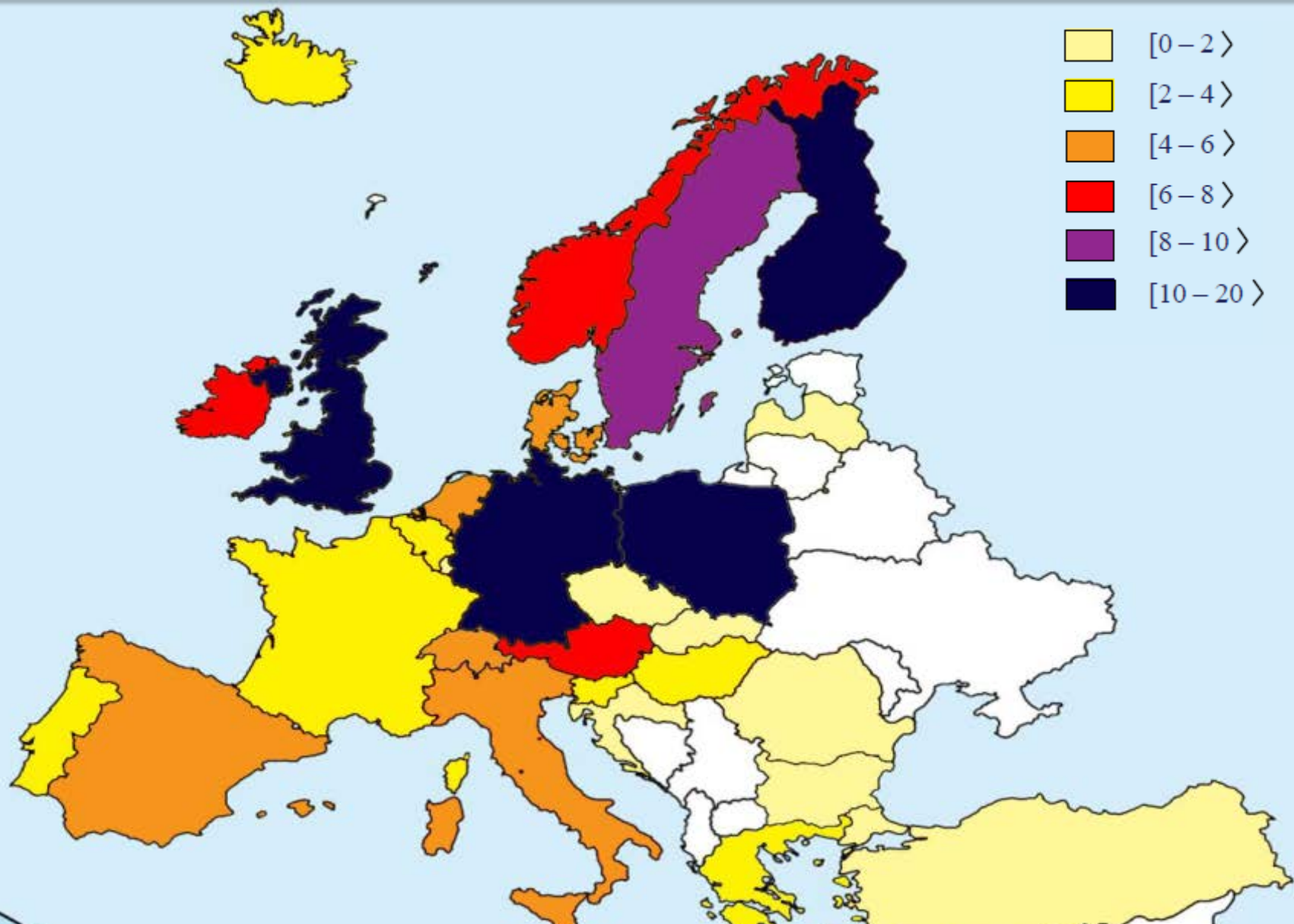
**8,4** /10 000 pt/j

**5-10 ICD/10 000 patient-jour**



# ECDIS - Infection à *Clostridium difficile*

Incidence moyenne = 4,1 /10.000 pt/jour [min-max : 0.0 à 36.3]



## Milieu hospitalier (ICD-RAISIN, 2009)<sup>1</sup>

105 ES (court séjour) → 2,28 ICD /10.000 pt/j

95 ES (moyen et long séjour) → 1,14 ICD /10.000 pt/j

Formes sévères (CS) à J30 → 14%

Mortalité attribuable à J30 → 4%

Origine :           66% associés au soins  
                      28% communautaires

Grande disparité des stratégies diagnostiques

## Communautaire<sup>2</sup>

Investigation des diarrhées post-ATB (MG)

Bénignes et spontanément résolutive à l'arrêt des ATB

Taux d'ICD communautaire post-ATB = 1,5 %

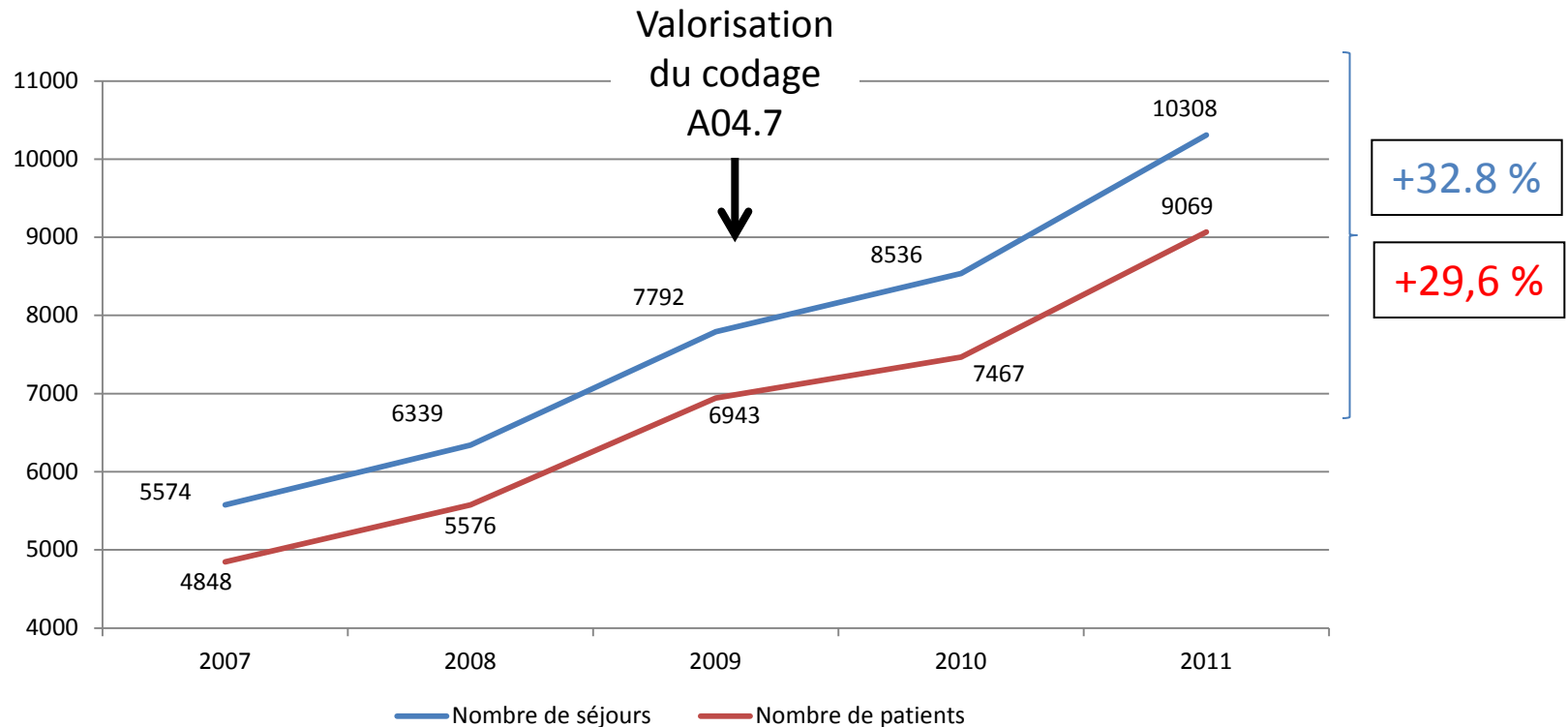
→ Estimation de 1.620.000 cas/an

→ Emergence de nouveaux clones (animaux et aliments)



Adaptée de F. Barbut

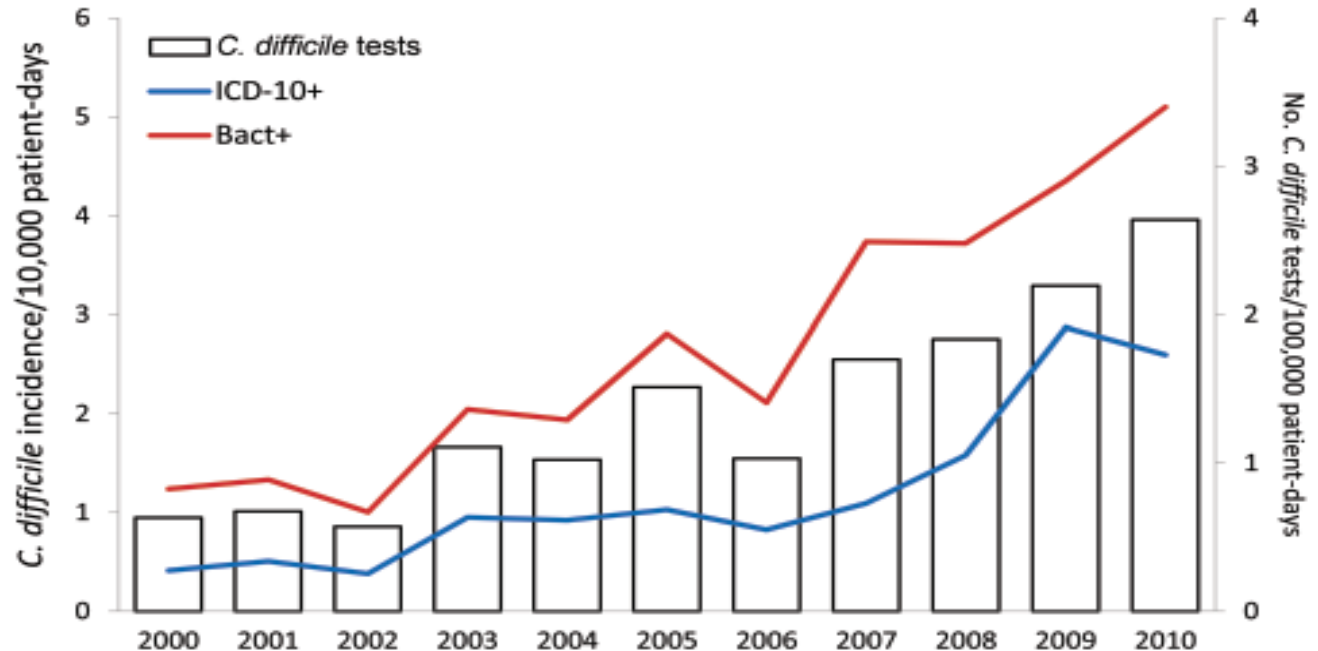
# Evolution du nombre de séjours ( $\geq 24h$ ) en France avec ICD entre 2007 et 2011 (PMSI)



- Emergence de nouveaux clones épidémiques,
- Meilleure sensibilisation des cliniciens et suspicion plus systématique,
- Amélioration des stratégies diagnostiques (rapidité et sensibilité)
- Effet codage contribuant à l'augmentation du nombre de cas déclarés ...

# Précision de la CIM-10 pour la surveillance des infections à *Clostridium difficile*

## Etude à l'hôpital Saint Antoine, Paris<sup>1</sup>



## Amélioration du codage A04.7 entérocolite à *C. difficile*

Sensibilité du codage (DP et DAS) très variable selon les ES

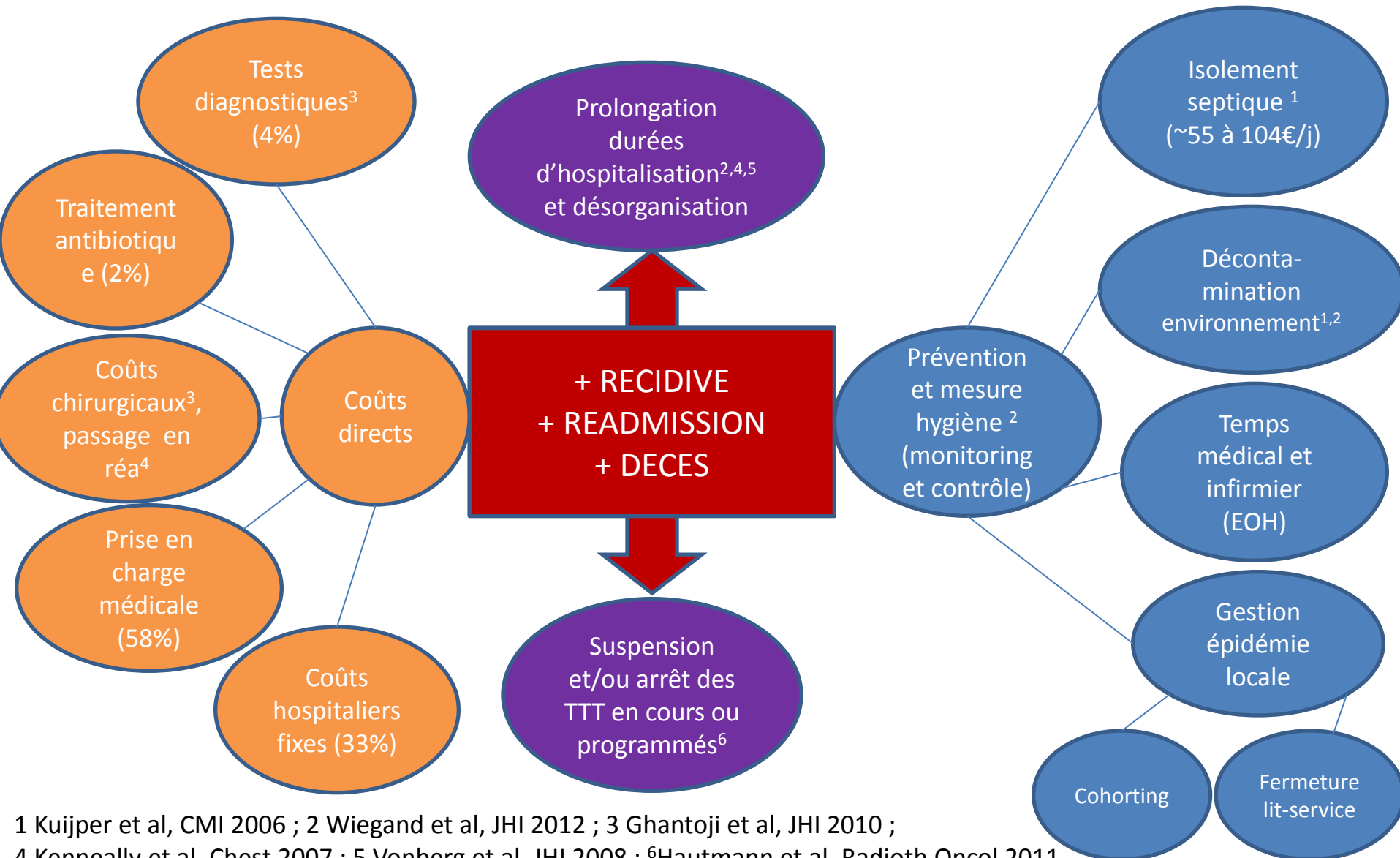
2010 : de 34 % à 52 % (n=10)<sup>2</sup>

2011 : de 33 à 89% (étude ECODIF, n=12, données préliminaires)

<sup>1</sup>Jones et al. EID 2012 ; <sup>2</sup>Barbut et al, RICAI 2012

# **Coûts associés aux Infections à *C. difficile***

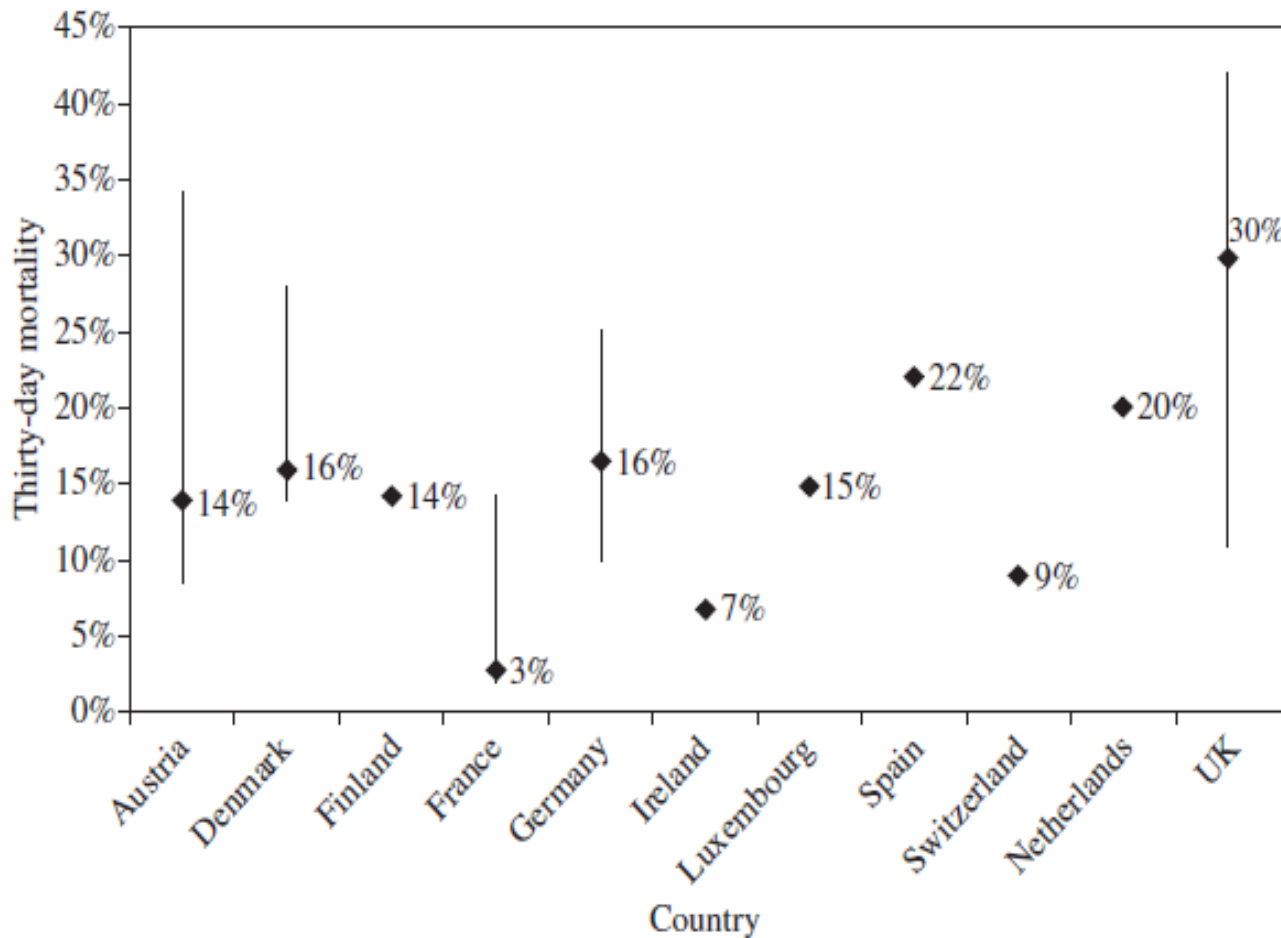
# Liste des coûts associés aux infections à *C. difficile*



1 Kuijper et al, CMI 2006 ; 2 Wiegand et al, JHI 2012 ; 3 Ghantoji et al, JHI 2010 ;

4 Kenneally et al, Chest 2007 ; 5 Vonberg et al, JHI 2008 ; 6 Hautmann et al, Radioth Oncol 2011

# Taux de mortalité à 30 jours associée aux ICD en Europe (3-30%)<sup>1</sup>



## Etats-Unis<sup>2</sup>

700.000 cas /an  
15.000-20.000 décès/an (3%)

## France (ICD-RAISIN)<sup>3</sup>

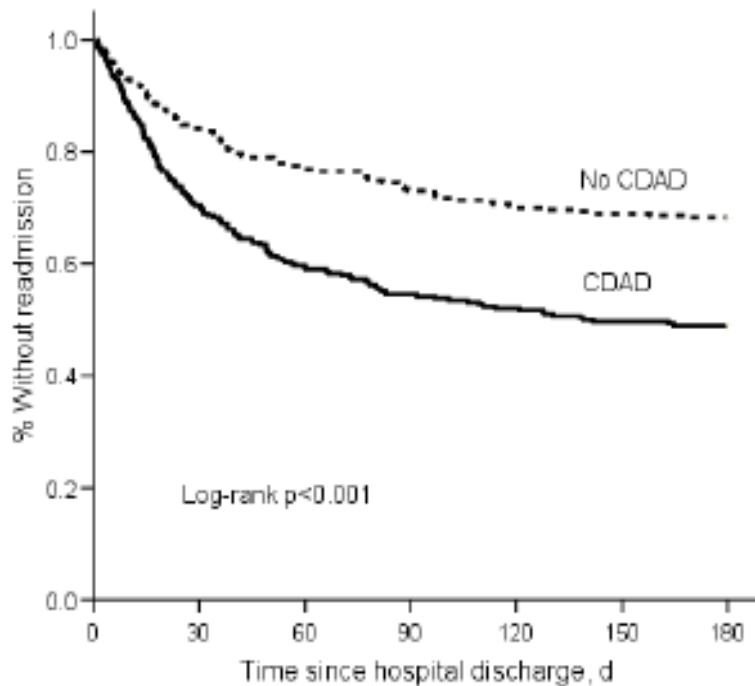
24 350 cas d'ICD /an  
3409 cas sévères /an (14%)  
974 décès /an (4%)

<sup>1</sup>Wiegand et al JHI 2012 (systematic review) ; <sup>2</sup> Redelings et al., Emerg. Infect Dis 2007 ; <sup>3</sup> Eckert et al. MMI 2013

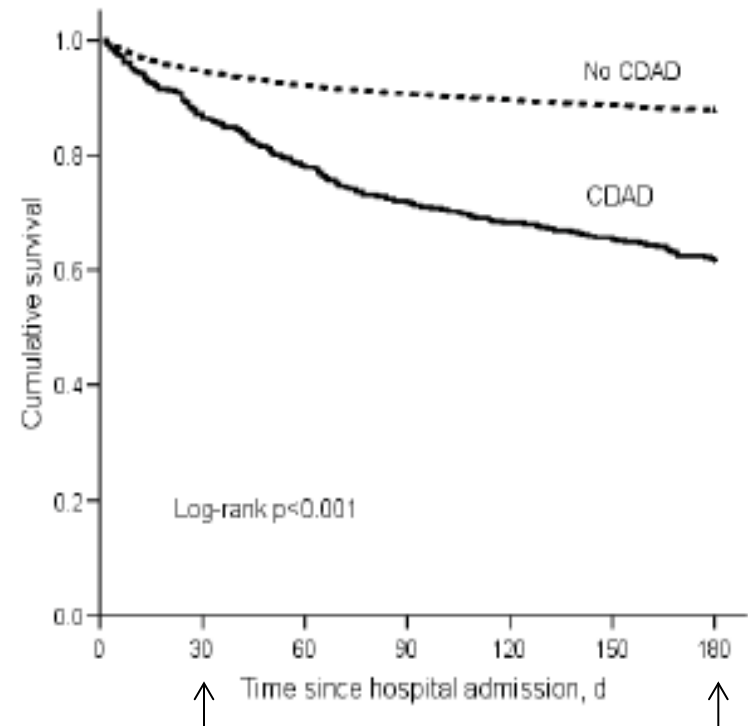


# Conséquences des ICD : réadmission et décès

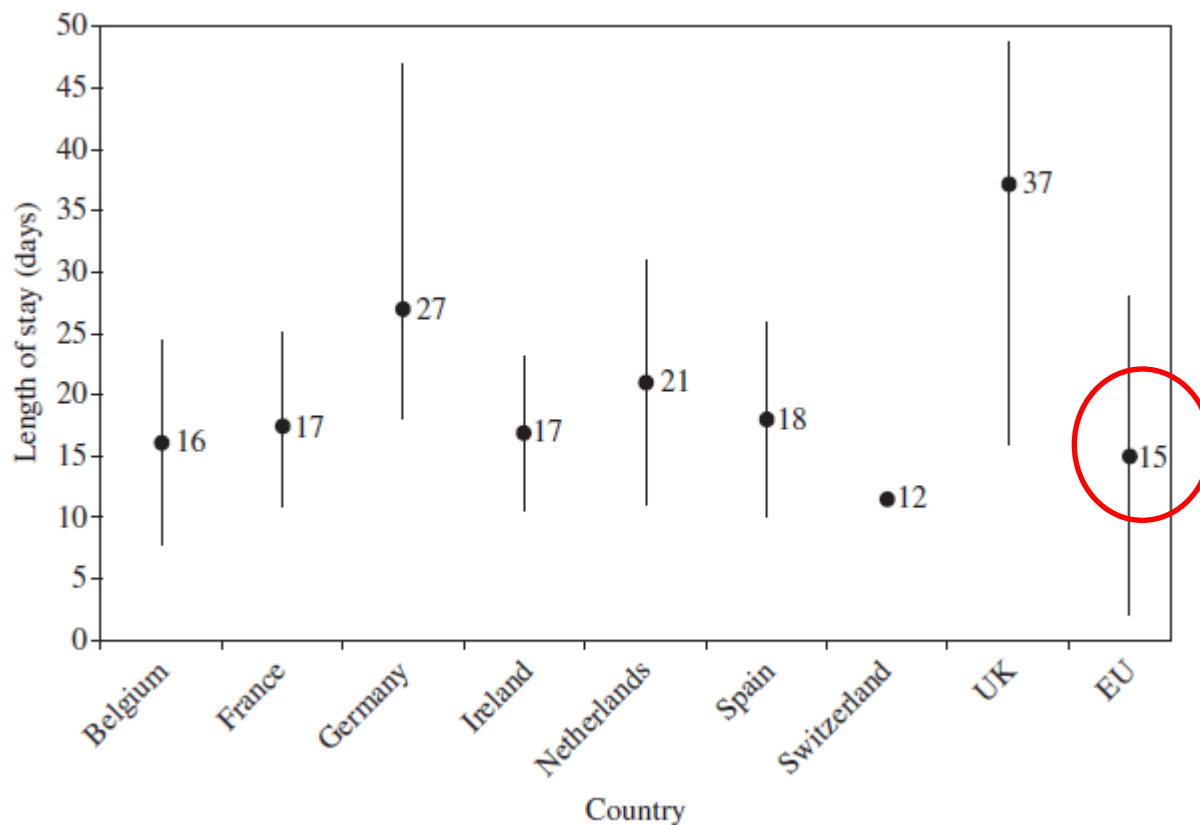
**Taux de réadmission (Kaplan-Meier)**  
pour 580 patients avec ICD versus sans ICD



**Courbes de survie (Kaplan-Meier)** pour une  
cohorte de 18.050 patients avec vs sans ICD



# Conséquences sur les durées d'hospitalisation<sup>1</sup>



## Durée de séjour<sup>2-4</sup>

Adulte (CS): + 4-21 jours  
Gériatrie : + 36 jours

# Prolongation des durées de séjours hospitaliers

Description étude	Pays	Analyse statistique	Résultats des 8 études ayant comparés à des témoins appariés	Delta
Cas-témoins rétrospectif	USA	Régression multivariée	DMS 3x supérieures (ICD) vs témoins (MICI)	<b>X3</b>
Cas-témoins rétrospectif	USA	Régression multivariée	12,7 jours (ICD) vs 6,7(témoins)	<b>+6 j</b>
Cohorte rétrospective	USA	Régression multivariée	9,6 jours (ICD) vs 5,8 (témoins)	<b>+2,8 j</b>
Cohorte rétrospective	USA	Régression logistique multiple, analyse par paires appariées	27,3 jours (ICD) vs 22,8 (témoins)	<b>+4,5 j</b>
Cohorte rétrospective	USA	Régression logistique multiple	DMS en <b>réanimation</b> x2 (ICD vs témoins)	<b>X2</b>
Cohorte rétrospective	USA	Régression logistique multiple	34,9 (ICD) vs 19 (témoins)	<b>+15,9 j</b>
Cohorte rétrospective	USA	Régression linéaire multiple	Augmentation des DMS + 65% si <b>Crohn</b> + 46% si <b>colite ulcéreuse</b>	<b>+65%</b> <b>+46%</b>
Cohorte prospective et témoins appariés	Allemagne	Wilcoxon, Kolmogorov Smirnov tests	27 jours (ICD) vs 20 (témoins)	<b>+7 j</b>

➔ L'augmentation des coûts essentiellement imputable à la prolongation des durées de séjour H

# Estimation des répercussions économiques des ICD au Canada

	Taux d'incidence (%)	Taux évitable (%)	Coût par cas (CAN\$)	Population	Coûts totaux (CAN\$)
ICD	4,6/1000 admissions	37	10.809	2.507.564	46.131.449
Infections à SARM	2,7/1000 admissions	37	14.484	2.507.564	36.283.237
Infections à ERV	0,042/1000 admissions	37	14.414	2.507.564	695.411
Infections du site opératoire	4/100 opérations	65	1.174	799.513	24.404.335

**Coût total = 1.071.983.610 CAN\$**

# Etudes économiques des surcoûts en Europe

## Allemagne <sup>1</sup>

Cas-témoin (45 pts ICD vs 135 pts non ICD)

Coût moyen : 33.840 €

DMS : + 8 jours

Surcoût associés à la prise en charge des patients :

**4.067 à 9.276 €/ épisode**

## Royaume uni <sup>2-3</sup>

Cas-témoin UK (50 pts ICD vs 92 pts non ICD)

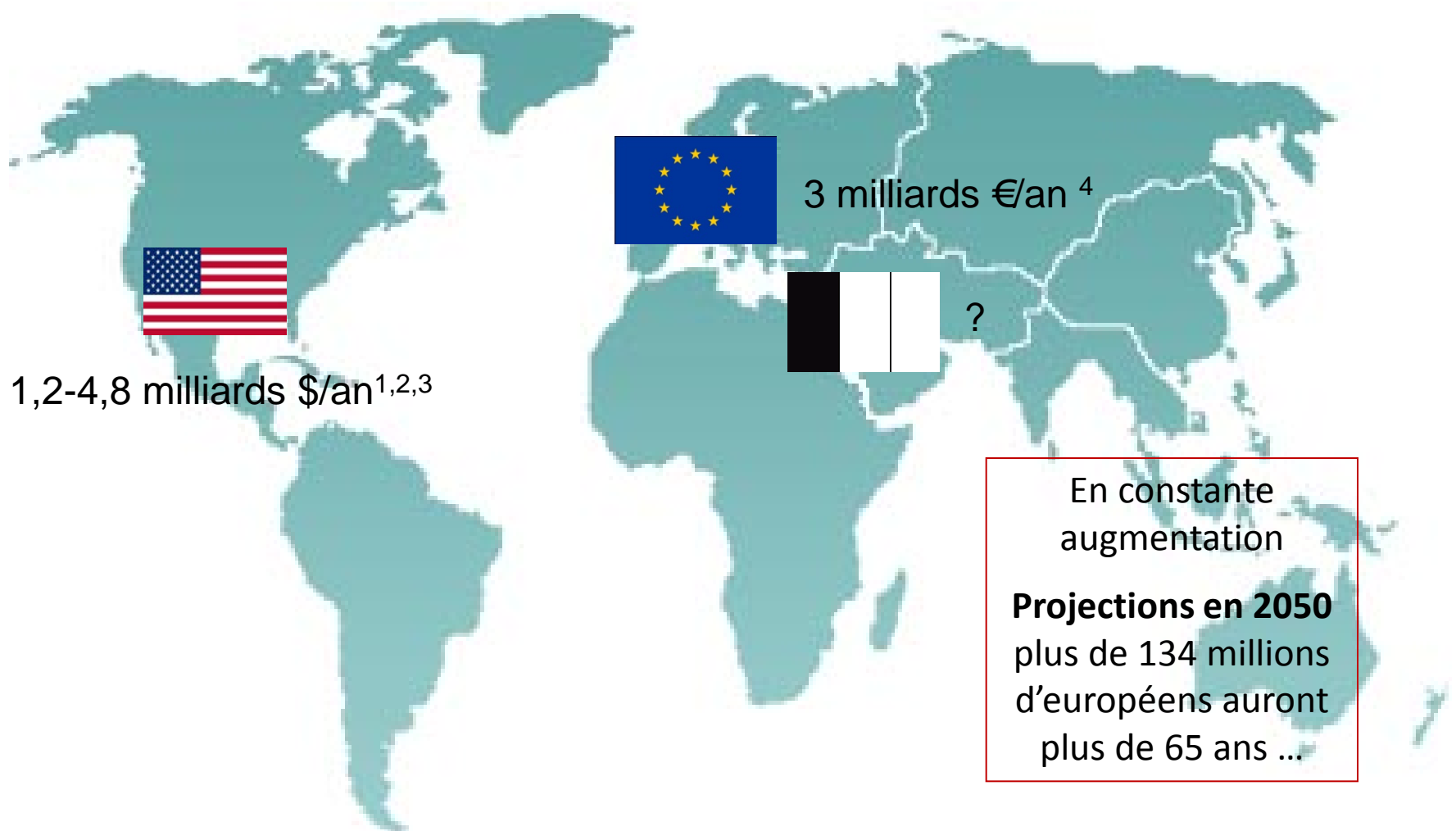
DMS : + 21,3 jours

Surcoûts associés à la prise en charge des patients :

**4.107 £ (1994-95) à 6.986 £ en 2010**

# Impact économique des infections à *C. difficile*

## Projections globales



<sup>1</sup> Kyne et al, CID 2002  
<sup>2</sup> Dubberke et al, EID 2008

<sup>3</sup> O'Brien et al, ICHE 2007  
<sup>4</sup> Kuijper E. et al, CMI 2006

# Ecodif : résultats préliminaires

## Méthodologie

Etude des coûts et surcoûts des ICD et de leurs récives

Rétrospective sur l'année 2011

Comparaison des données microbiologiques et celles du DIM

12 centres (CHU, CH, ESPIC, CLCC)

Appariement des patients sur GHM, sexe et âge / base du PMSI national (MCO)

**Incidence** : 1067 épisodes d'ICD pour 979 séjours MCO

**4,9 cas /10.000 patients jour** [min-max : 2,6 – 11,5]

3 /1.000 admissions [min-max : 1,6 - 8,4]

**Récidive** : 118 cas récidive (12 % avec au moins une récidive, 17% au global)

de 1 à 6 épisodes dont **52% intra séjour**

## Analyse des coûts :

Coût moyen par séjour concerné **19.125 €**

Coût total pour l'assurance maladie : **8.010.872 €** (12 établissements)

Surcoût moyen par séjour concerné (hors DP) : **10.959 €** (11.366€ si récidive)

# Récidives

## Epidémiologie :

~20% des cas jusqu'à 35% dans certaines études  
Fréquence variable des récidives de 1 à 14 épisodes<sup>1,2</sup>

## Etudes des récidives : quelle définitions ?

très grande hétérogénéité dans littérature ...

- contrôles post-traitement ou doublon ?
- type de population ?
- 30 jours vs 3 mois ?
- période épidémique locale avec effet centre<sup>3</sup>
- distinction entre réinfection (14,5 j) et rechutes (42,5 j)<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Mc Farland Am J Gastroenterol 2002 ; <sup>2</sup> Johnson et al, JHI 2009 ; <sup>3</sup>Pépin et al, CID 2006 ; <sup>4</sup> Johnson JID 1989 ;

<sup>5</sup> Kamboj et al, CID 2011 <sup>6</sup> Barbut et al, JCM2000 ; <sup>7</sup>DuPont et al, N Engl J Med 2011



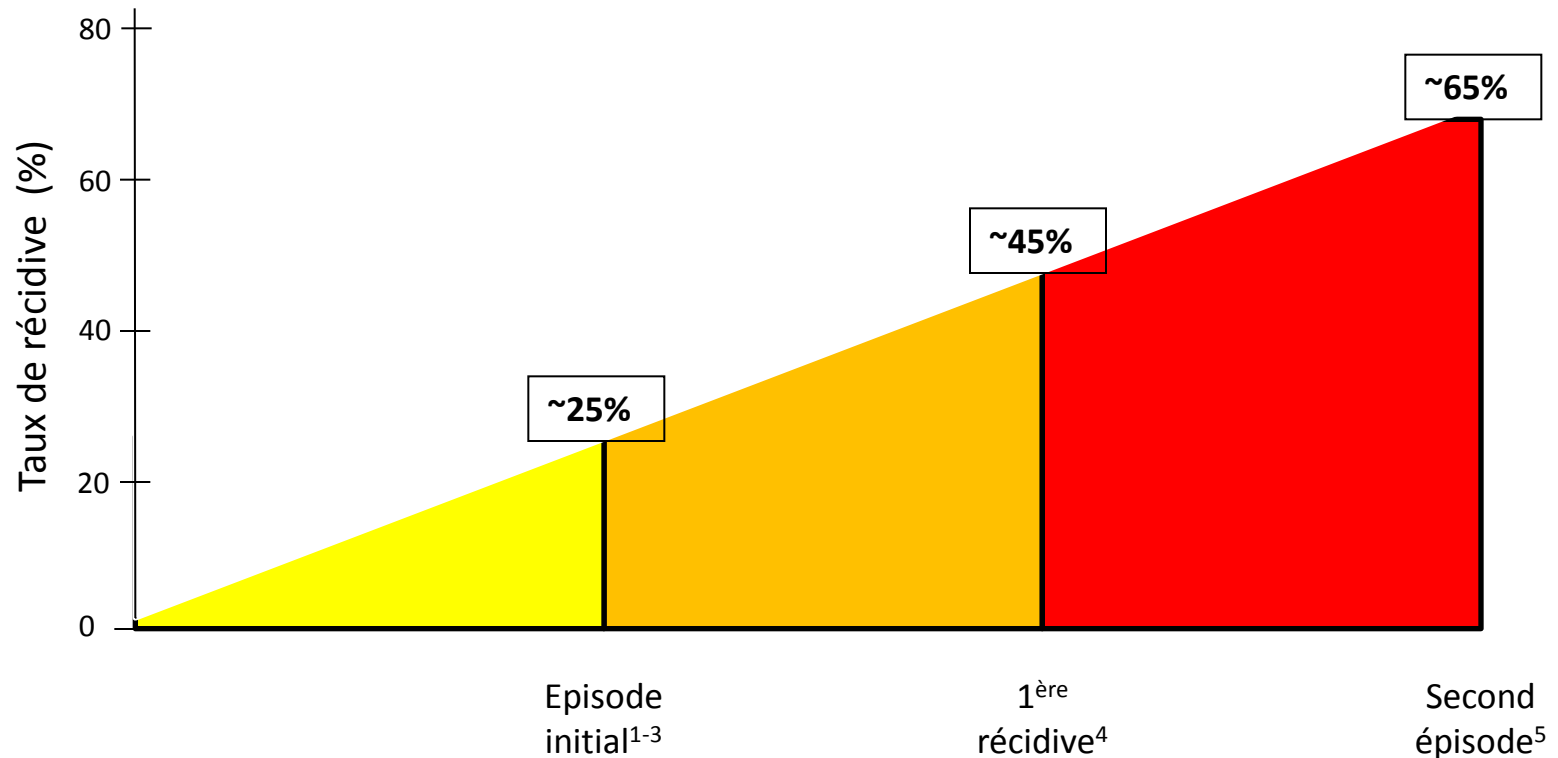
# Facteur de risque des récurrences

- Immunodépression<sup>1</sup>
- Absence de réponse immunitaire anti-TcdA<sup>2</sup>
- Exposition prolongée aux ATB<sup>2,5</sup>
- Sévérité des co-morbidités associées<sup>2</sup>
- Age >65 ans<sup>2,4,8</sup>
- Séjour en réanimation<sup>5</sup>
- Dysfonction rénale<sup>6,7</sup>
- Hospitalisation prolongée<sup>7</sup>

→ Absence de score prédictif fiable ...

<sup>1</sup> Cohen J Ped Gastroenterol Nutr 2009 ; <sup>2</sup> Kyne et al, Lancet 2001 ; <sup>3</sup> Bauer et al CMI 2009 ; <sup>4</sup> Bauer et al, Lancet 2011 ;  
<sup>5</sup> Hu et al, Gastroenterology 2009 ; <sup>6</sup> Do et al, CID 1998 ; <sup>7</sup> Pépin et al, CID 2005

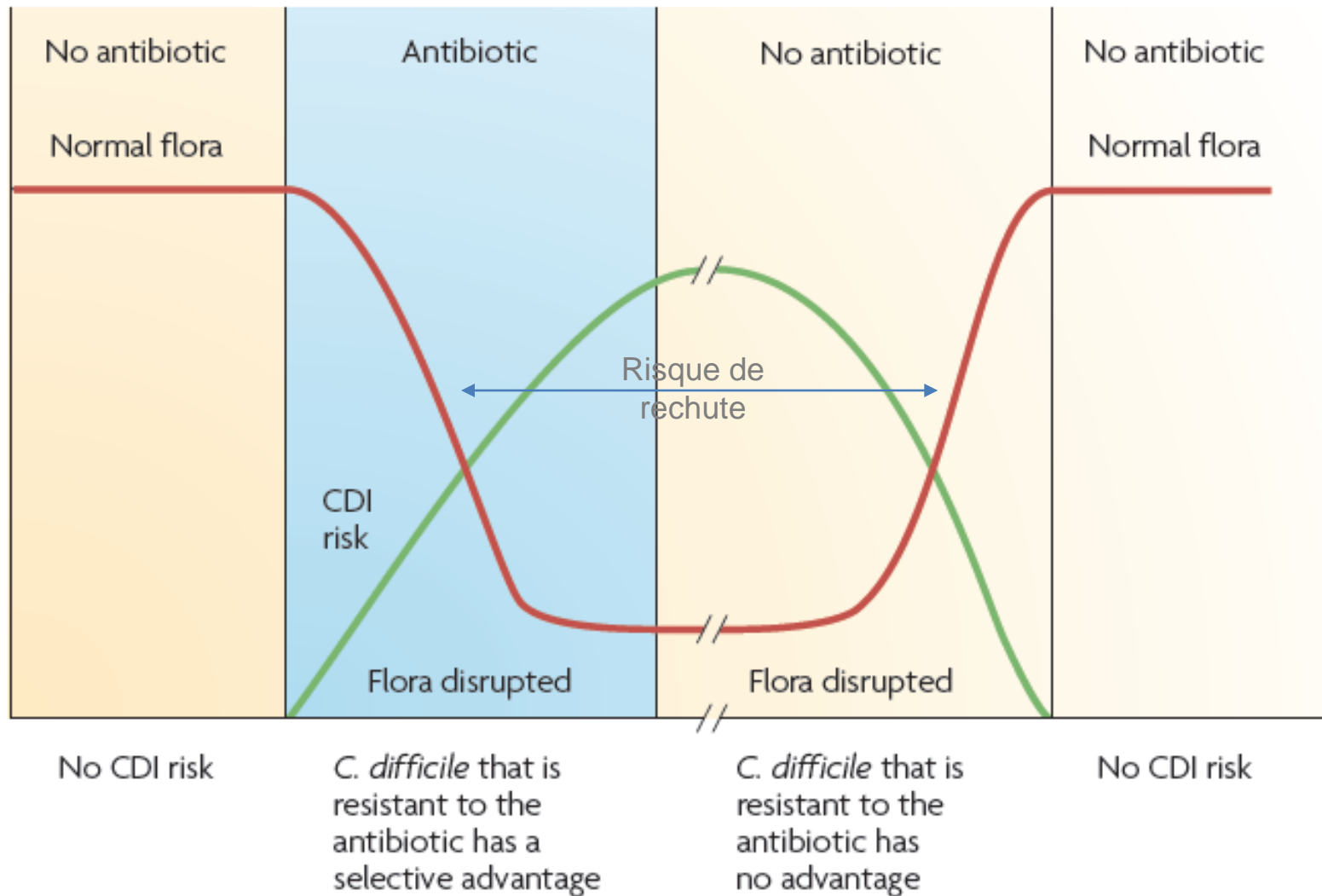
# Antécédent de récurrence : un facteur de risque de nouvelle récurrence



# Données physiopathologiques

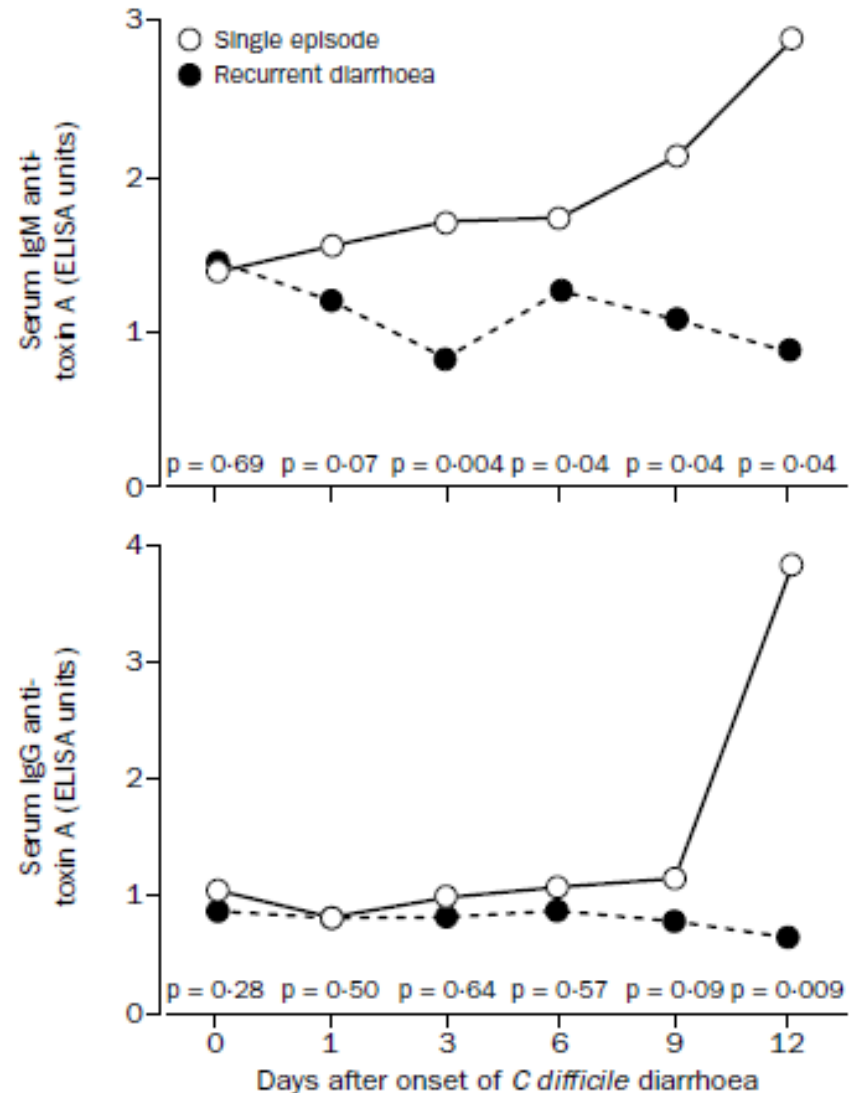
- un échec au rétablissement du microbiote,
- persistance de spores intestinales,
- réponse immune sub-optimale contre les facteurs colonisation et les toxines

# Altération du microbiote digestif : poursuite des antibiotiques et résilience



# Cinétique de la réponse immune au cours des ICD et des récédives

- **Comparaison cinétique de la réponse immune des patients avec récédive (n=22) et des patients avec un seul épisode (n=22)**
- **Jour 3:** taux d'IgM sérique anti TcdA est supérieur pour des patients avec un seul épisode ( $p=0.004$ )
- **Jour 12:** taux d'IgG sérique anti TcdA est supérieur pour des patients avec un seul épisode ( $p=0.009$ )



# En résumé sur les aspects épidémiologiques...

- **Le nombre de cas d'ICD** a significativement augmenté au cours de la dernière décennie dans tous les pays industrialisés,
- Incidence la plus forte dans les pays pour lesquels on observe une **forte suspicion clinique** et le **recours fréquent aux tests** diagnostiques (sous-estimation en France !?),
- Les projections des courbes épidémiologiques sont à la hausse compte tenu du **vieillessement de notre population** et de la possible émergence de nouvelles souches et leur dissémination
- Le concept de **pathogène nosocomial** est à reconsidérer,
- Les **récidives** constituent actuellement le challenge le plus important dans la prise en charge des ICD.

# En résumé sur les aspects médico-économiques

## Surcoûts directs et indirects importants et multiples

- Les ICD sont responsables d'une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité
- Augmentation significative de la durée d'hospitalisation,
- Augmentation significative des coûts d'hospitalisation (pour l'assurance maladie)
- Récidives à l'origine de réadmission ou de surcoût pour le budget hospitalier quand survient au cours du même séjour

# Enjeux

- **Réduire** la consommation d'ATB inappropriée,
- **Identifier précocement** les patients à risque d'ICD et ceux pouvant évoluer vers formes sévères et/ou récidivantes (score et marqueurs)
- **Cibler** les patients devant bénéficier des nouvelles thérapeutiques innovantes ...



A photograph of two men from behind, standing in an office and looking out a window. The man on the left is wearing a red t-shirt with the text "who is here difficile?" printed in white. The man on the right is wearing a black t-shirt with the same text "who is here difficile?" printed in white. The office environment includes a wooden cabinet on the left, a desk with a chair in the middle, and another desk with a water cooler on the right. The window in the background shows a view of buildings outside.

who is here  
difficile?

who is here  
difficile?