Cours d'Automne de Chimiothérapie Ant-Infectieuse et de Vaccinologie

SPILF
SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT
COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Clostridium difficile
Actualités méthodes diagnostiques et épidémiologie

Pr Frédéric LAURENT

Institut des Agents Infectieux – Département de bactériologie - Hospices Civils de Lyon
Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111 – Lyon
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (ISPBL) – Lyon

ISPB Lyon 1

UNIVERSITÉ DE LYON

Hospices Civils de Lyon

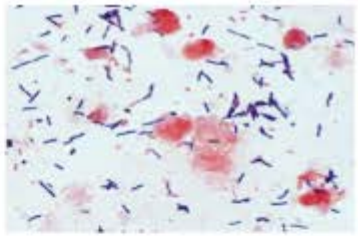
ciri Centre International de Recherche en Infectiologie Inserm

Déclaration de liens d'intérêts de 2013 à 2017

- **Grants scientifiques : Alère, Astellas, Pfizer, bioMérieux, Becton Dickinson, Hologic, Sanofi, Biofilm Control, Pherecydes, ThermoFisher**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Novartis, Alère, Biofilm Control, MSD, Astellas, Cepheid**
- **Intérêts indirects : Aucun**

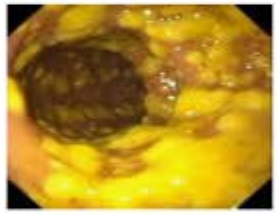
Clostridium

- Large famille (> 100 espèces)
- Gram + (violet)
- Producteur de spores (important !)
- Anaerobie stricte (O_2: toxic)



Le bon, le mauvais, et le meilleur..!

- Le bon : *C. acetobutylicum* = Biofuel
- Le mauvais: *C. difficile* = HAI
- Le magnifique: *C. botulinum* = Botox



Clostridium difficile

Etude (intrahospital, Maison de retraite, Admission)	Taux	Echantillons
Guerrero et al. J Hosp Infect. 2013; 85(2):155-8	12.0 %	146
Clabots et al. J Infect Dis 1992; 166:561–567	19.6 %	634
Ziakas et al., 2015 PLoS ONE 10(2):e0117195.	14.8 %	1371
Curry et al. Clin Infect Dis. 2013; 57(8):1094-1102.	10.4 %	3006
Dumford et al. J of Spinal Cord Med 2011; 34: 22-27	50.0 %	22
Eyre et al. PLOS One 2013; 8 (11) e78445	14.0 %	132
Riggs MM, Clin Infect Dis 2007; 45:992– 998	35.0 %	68
Leekha et al., 2013	9.8 %	320
Koo et al. Infect Control Hosp Epid 2014;35(6):667-73.	12.9 %	101
Loo et al., 2011, N Engl J Med 365: 1693–1703.	7.4 %	4143
Wei et al. 2015; J Microbiol, Immunol & Infect 48, 65 - 71	19.0 %	149
Alasmari et al. Clin Infect Dis. 2014; 15;59(2):216-22.	15.0 %	259
Ryan et al., Ir J Med Sci. 2010 Jun;179(2):245-50.	10.0 %	100
Donskey et al. JCM 2014; 52(1): 315 - 318	15 .0 %	141
Zacharioudakis eta al, Am J. Gastro 2015; 110: 381 - 390	8.1 %	8725
Nissle et al., DGG, Congress, 3.5th of September 2015	16.9 %	255

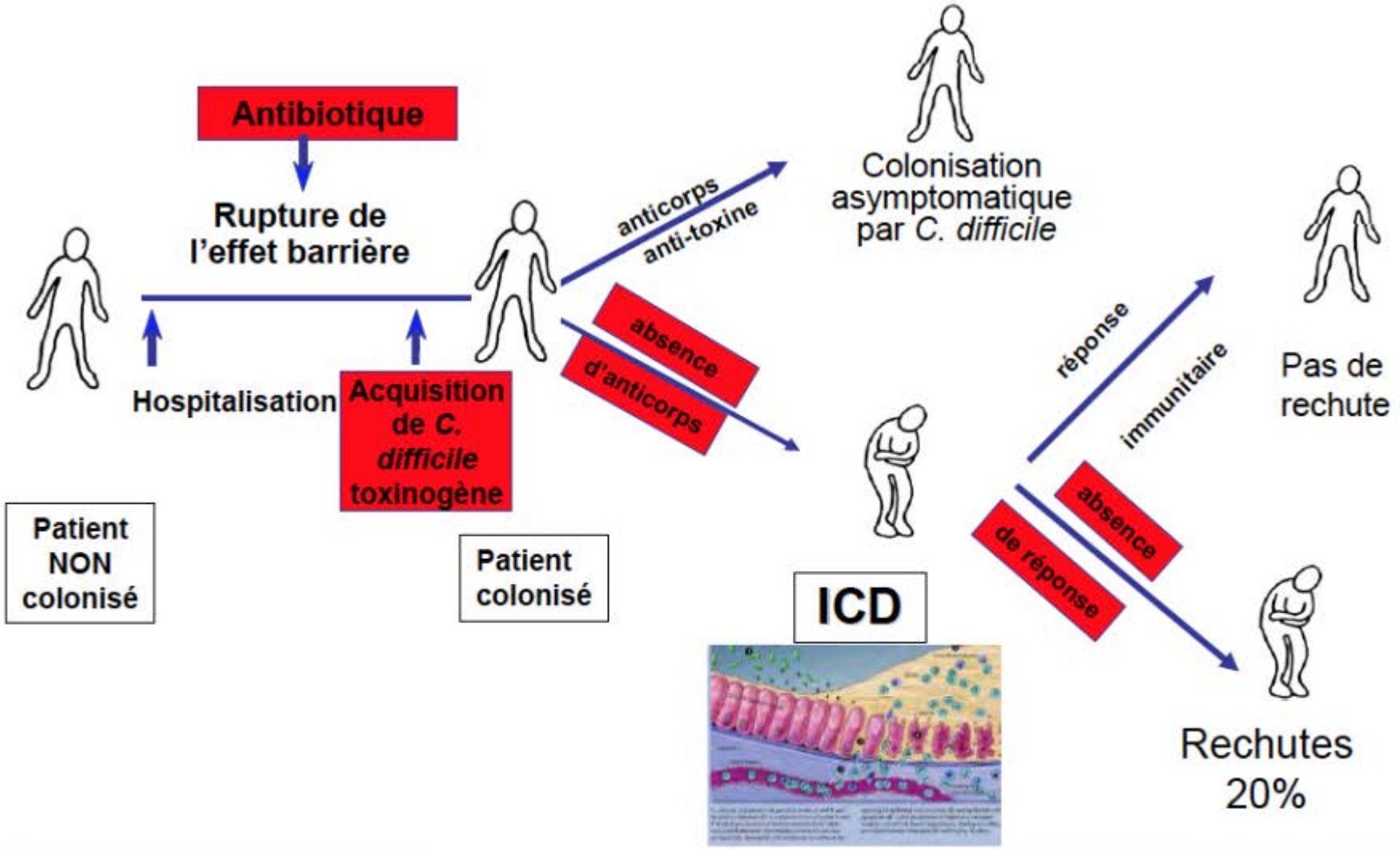
► **Moyenne:** **16,8 %**

Métanalyses de 47 études includant 19.358 échantillons

► *Haut taux de portage asymptomatique*

Clostridium difficile toxinogène

Rappels physiopathologiques



Johnson S et al, *Clin Infect Dis* 1998
Pepin J et al, *CMAJ* 2004 ; INSPQ, 2005

Poutanen S., CMAJ 2004, 171, 51-58

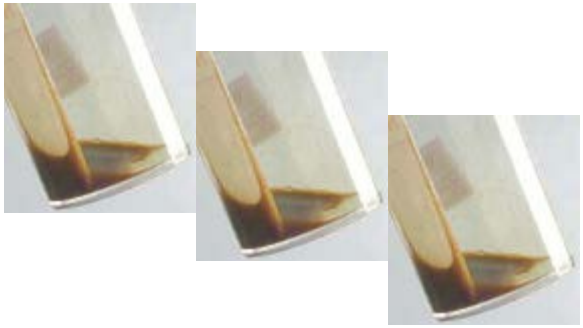
Kyne, L. et al. Lancet , 2001 357 189-193
Kyne, L., N EJM 2000, 342 , 390-397.

Rappels physiopathologiques

10-25% des diarrhées simples post-antibiotiques
10% des diarrhées nosocomiales

95% des CPM

Complications:
. Mégacôlon toxique
. Perforation dig.
. Choc septique
. Colectomie



Récidives : env. 20-25%

Rappels physiopathologiques

- Souches non-productrices de toxines = non pathogènes
- Souches productrices de toxines = pathogènes
  - ✓ toxine A = « entérotoxine » =TcdA
  - ✓ Toxine B = « cytotoxine » = TcdB
  - ✓ Inhibiteur de la transcription des toxines = tcdC
  - ✓ Toxine binaire = cdtA/cdtB

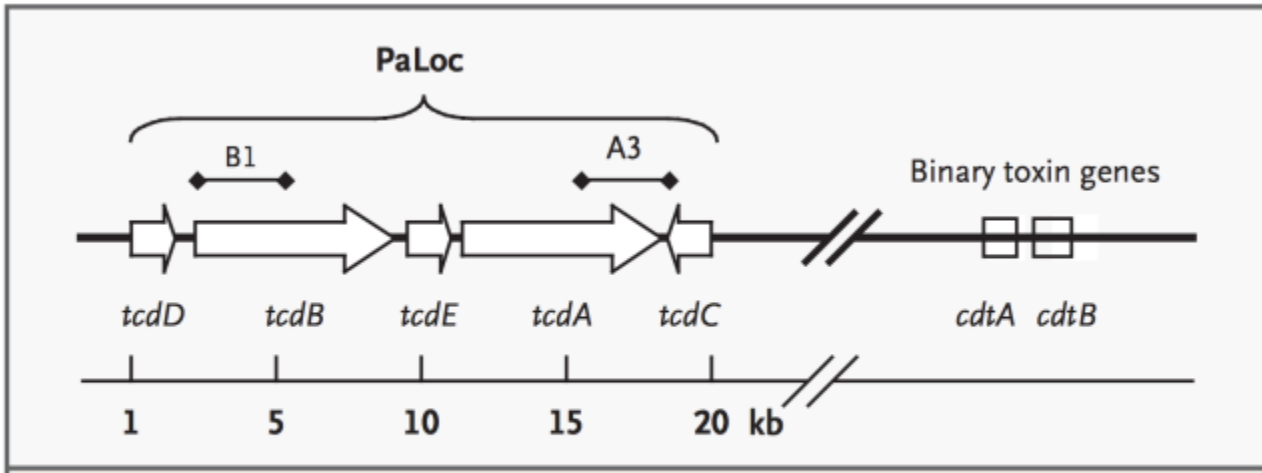
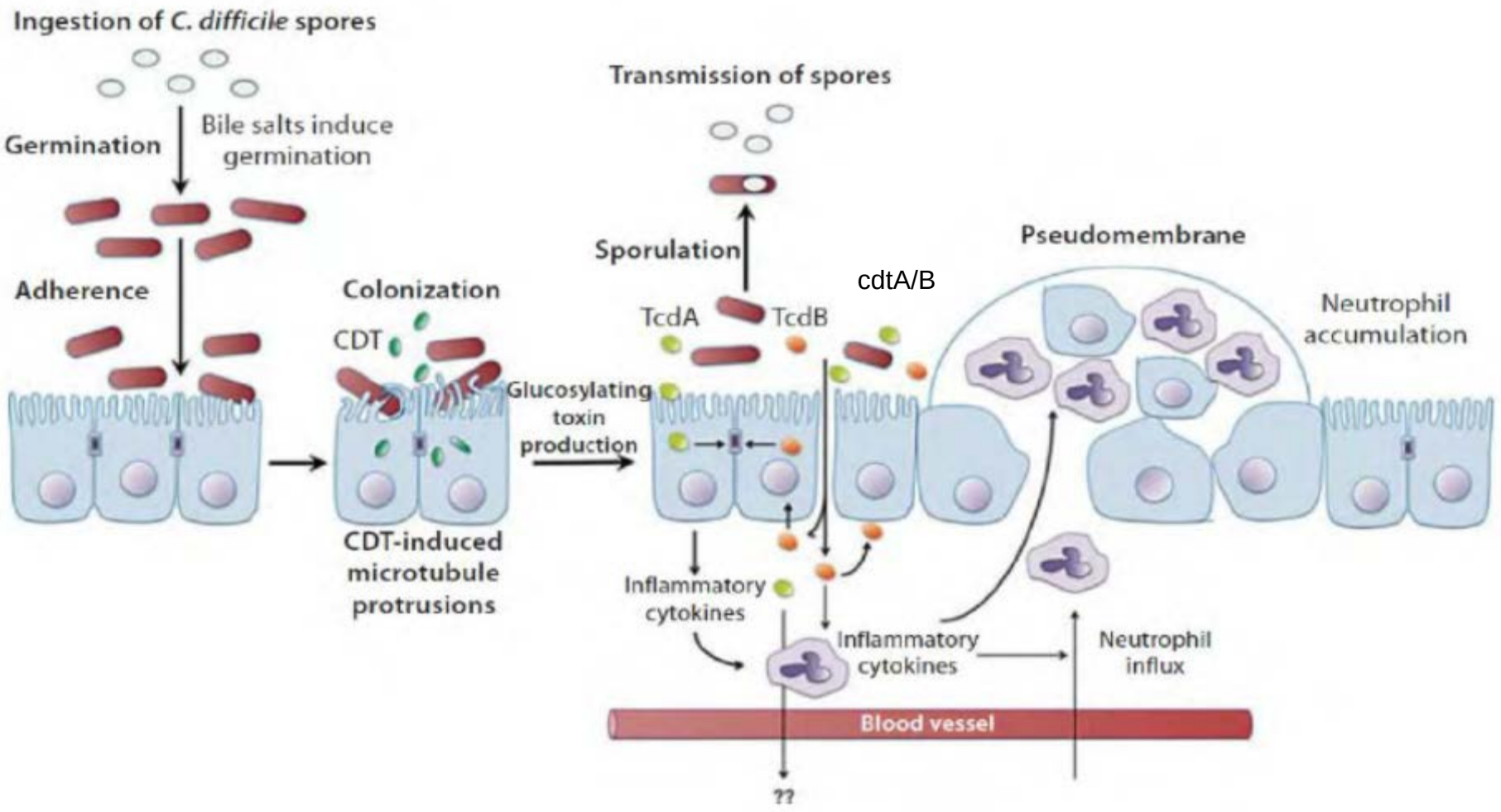


Figure 1. Major Genes in the Pathogenicity Locus (PaLoc) of *Clostridium difficile* and Relation to the Genes for Binary Toxin.

Rappels physiopathologiques



Shen A, J Innate Immun 2012;4:149–158

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 toxinogène 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

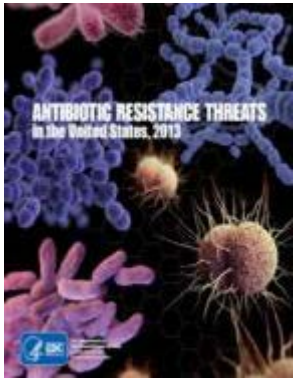
S. B. Debast[1], M. P. Bauer[2], E. J. Kuijper[3], on behalf of the Committee*

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

Debast *et al* CMI 2014

Poids des ICD en Europe et aux Etats-unis

- **Etats-Unis**



  - 453 000 ICD/an[1]

(IC 95% 397 100 – 508 500, HA et CO, HA ≥ 4 j, tous ES)

  - 29 300 décès
  - 1er agent responsable d'IAS (12,5%) [2]
  - Menace urgente (CDC)

- **Europe**

  - 124 000 ICD/an

(IC 95% 61 000 – 285 000, HA=CDI ≥ 3 j, ES court séjour)

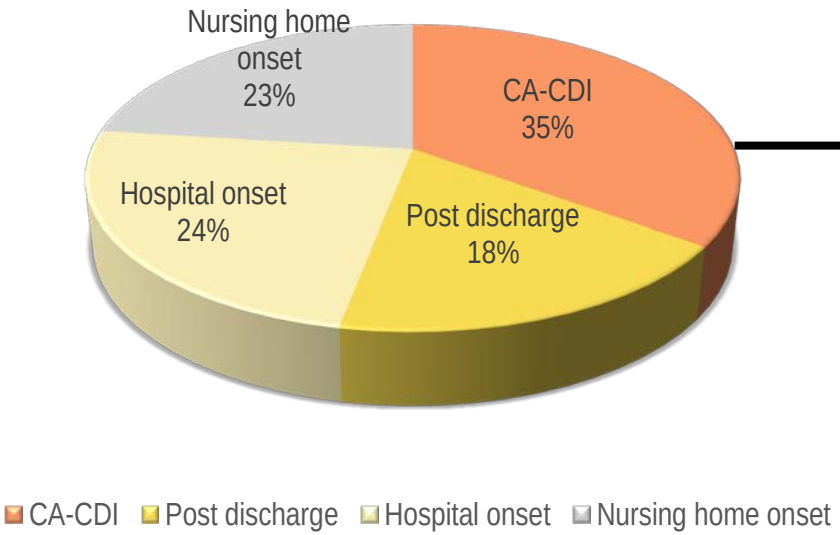
  - Mortalité attribuable: 3%

(3 700 décès attrib./an)

  - 8ème agent responsable d'IAS (5,4%) 3

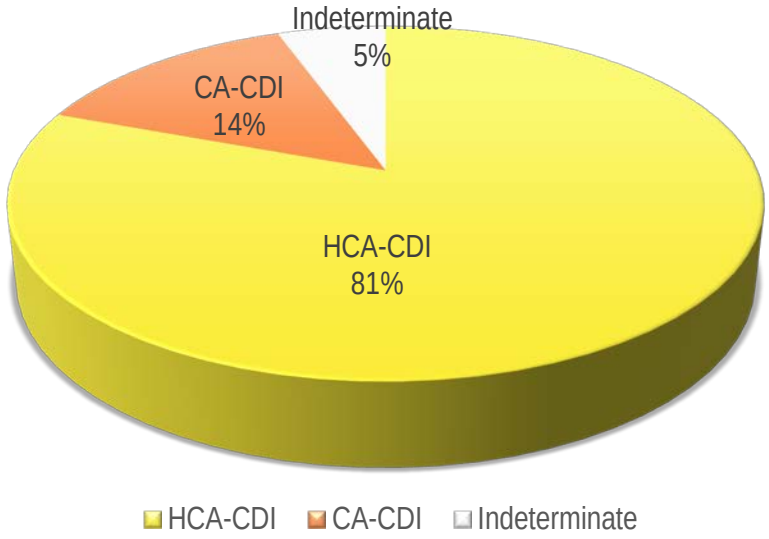
[1]Lessa , NEJM 2015, 372, 825; [2] Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208
[3]http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf

Origine des cas d'ICD



82% des patients avec CA CDI déclarent avoir une relation avec le système de santé (MG, cabinet dentaire) dans les 12 semaines précédentes

15,461 cas d'ICD dans 10 régions géographiques



509 Cas d'ICD dans 34 pays européens

[1]Lessa , NEJM 2015, 372, 825; [2] Bauer et al. Lancet 2011;377:63–73

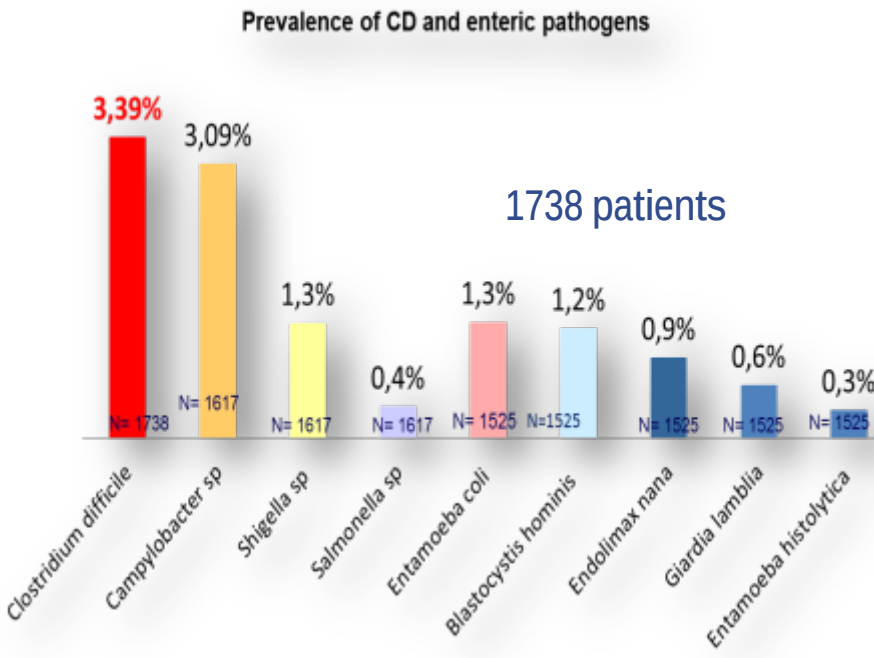
Les ICD communautaires sont de plus en plus fréquentes

Pays Bas

- 12 714 selles diarrhéiques (prescrites par MG)[1]
  - 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

France



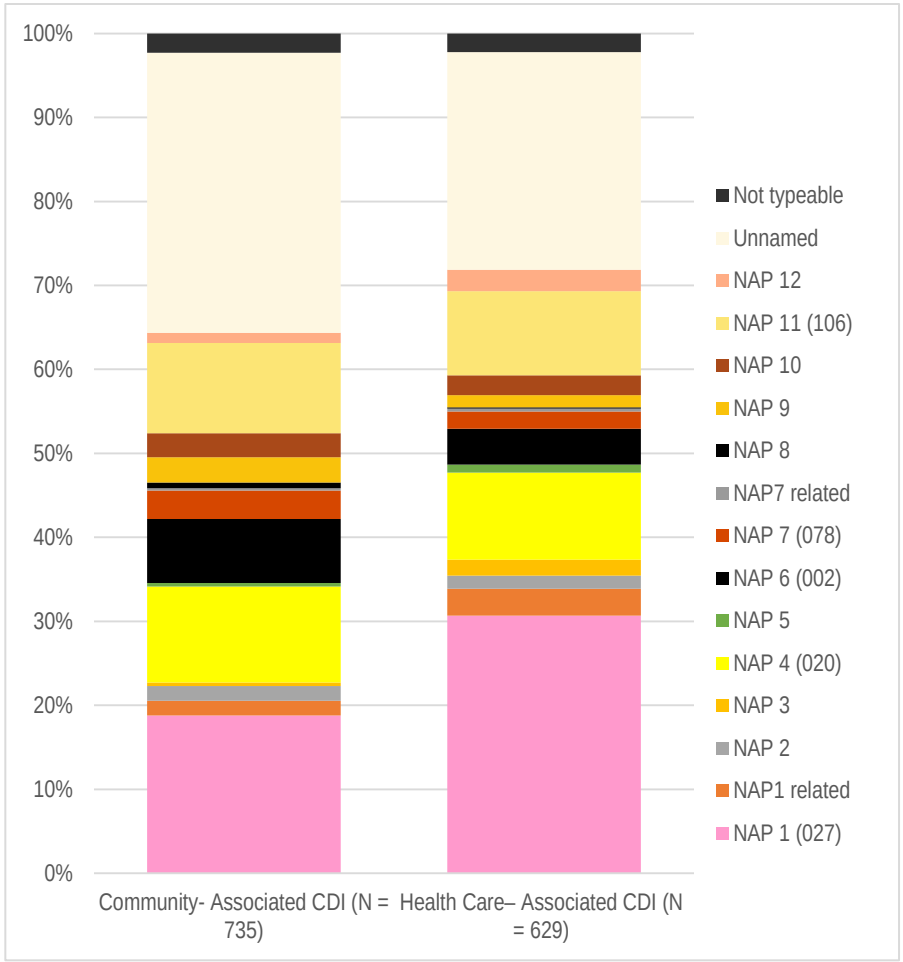
Variables	p
Antibiotics in the previous 30 days	<0.0001
Hospitalization in the previous 3 months	0,001

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

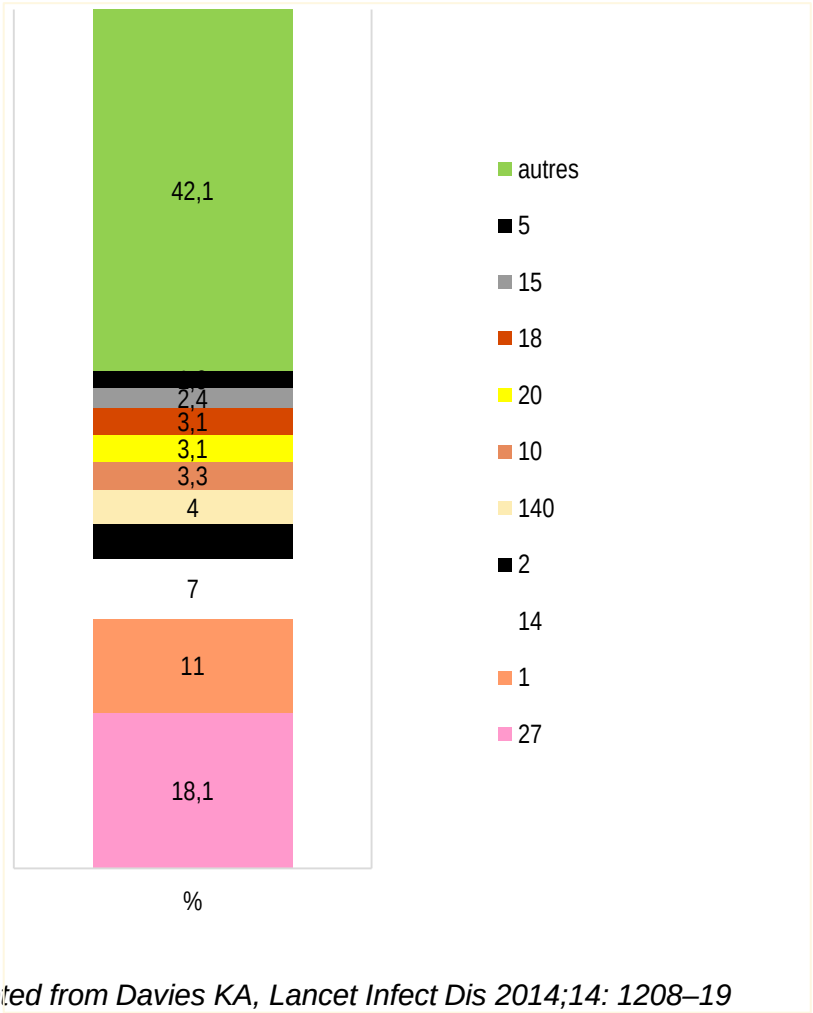
2- Day N., ECCMID 2016 EP 228

Epidémiologie moléculaire des ICD : très varaible d'un pays à un autre …

USA 2011

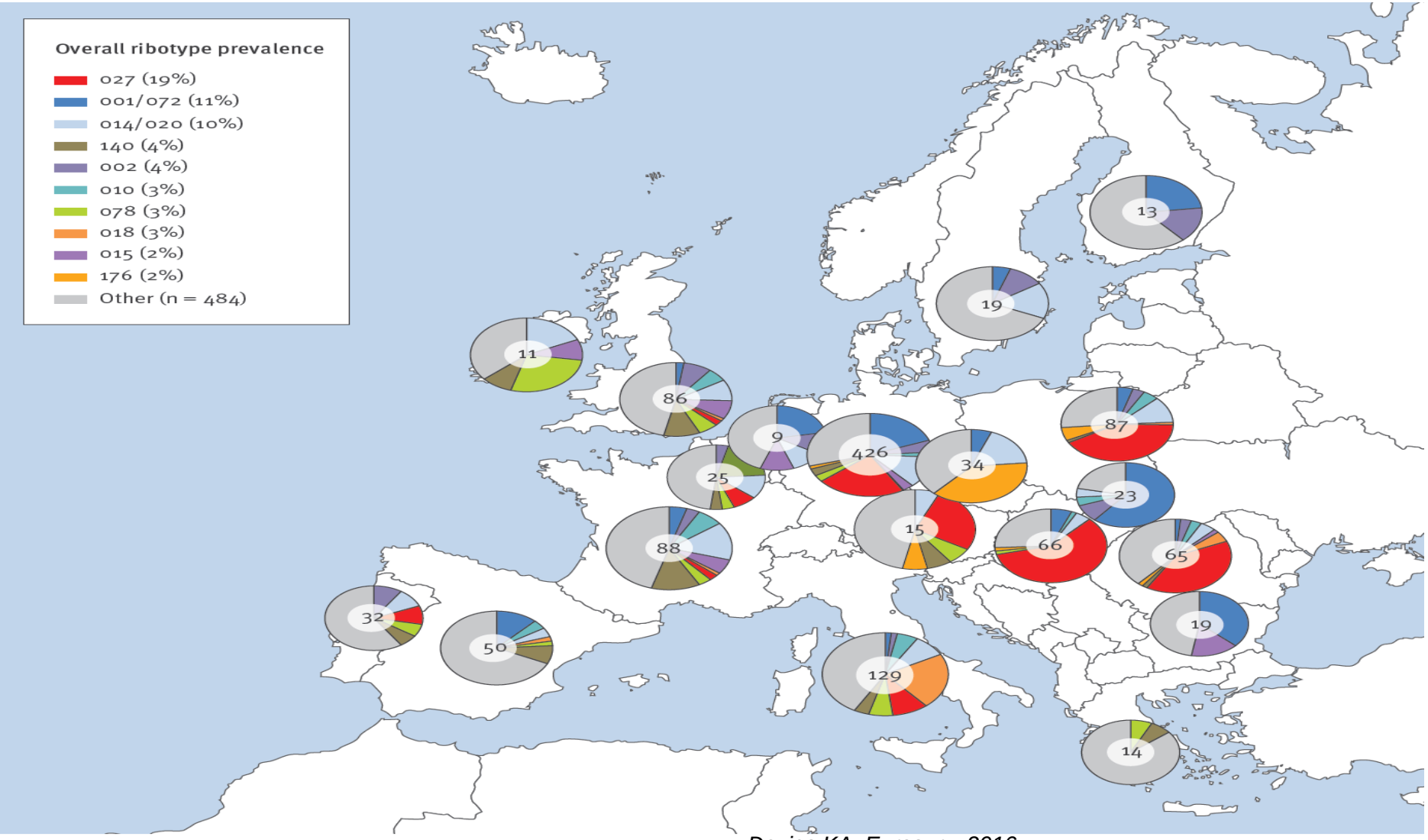


Europe 2012-2013



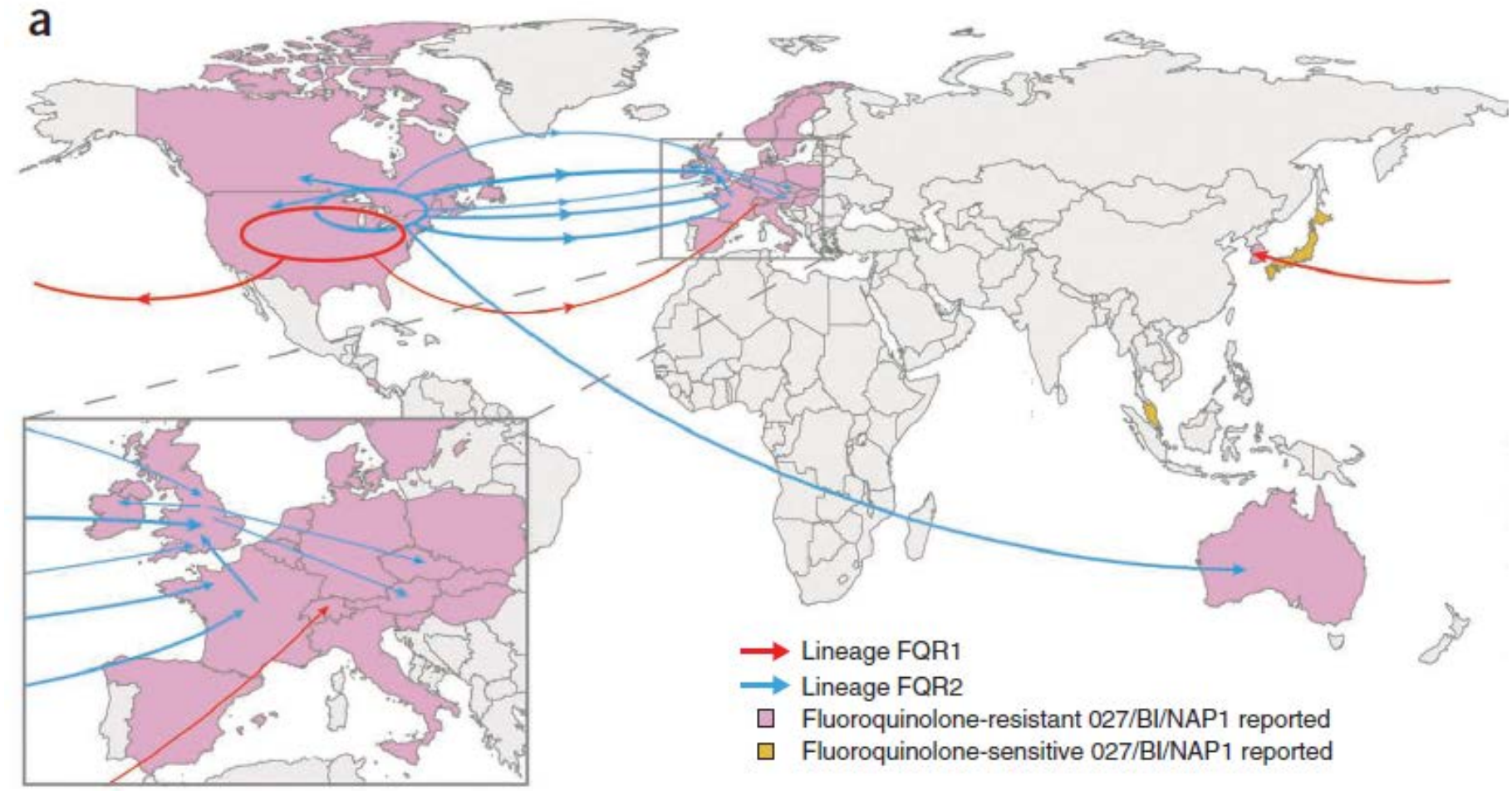
Adapted from Davies KA, Lancet Infect Dis 2014;14: 1208–19
Davies KA, Eurosurv. 2016

Epidémiologie moléculaire des ICD : très varaible d'un pays à un autre …



Davies KA, Eurosurv. 2016

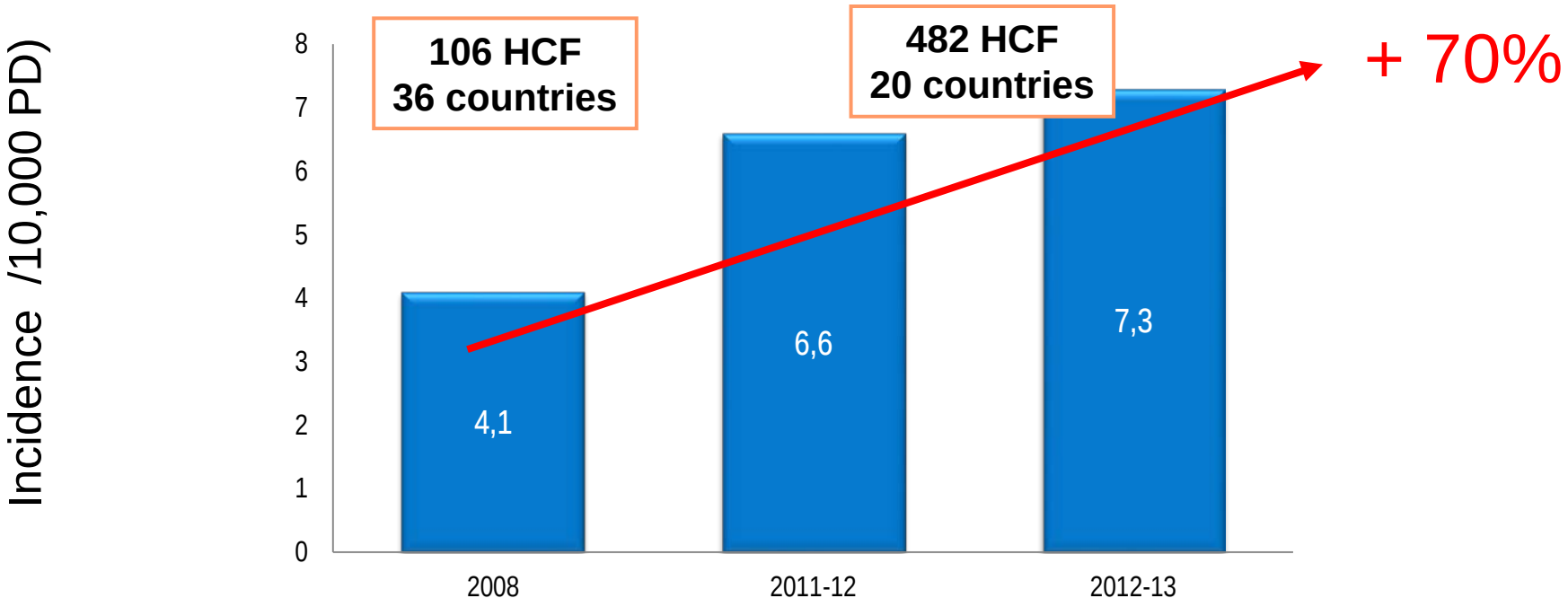
Dissémination mondiale du clone 027/BI/NAP1



He, M. *et al.,* Nature Genetics 2013, 45, 109

Evolution de l'incidence des ICD, Données européennes

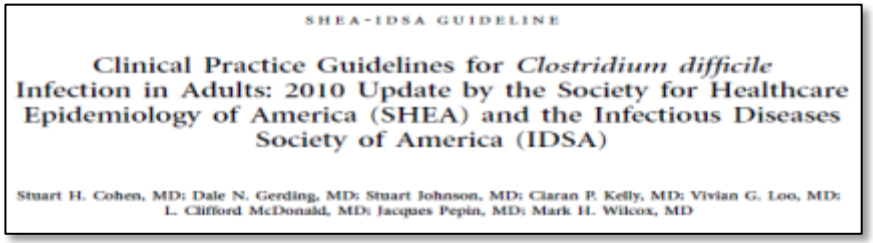
- **L'incidence a augmenté dans de nombreux pays[1–4, 6-7]**
  - Meilleure sensibilisation au diagnostic
  - Amélioration des techniques diagnostiques (PCR)
  - Diffusion du clone 027



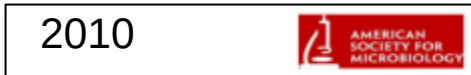
1. Lyytikäinen et al. Emerg Infect Dis 2009;15:761–5;
2. Søes et al. Euro Surveill 2009;14:pii19176;
3. Soler et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:887–9;
4. Vonberg et al. Emerg Infect Dis 2007;13:179–80;
6- Bauer et al. Lancet 2011;377:63–73.
7. Davies, Lancet Inf. Dis 2014, 14, 1208-19

Importance de diagnostiquer vite et bien ! Recommandations

2016



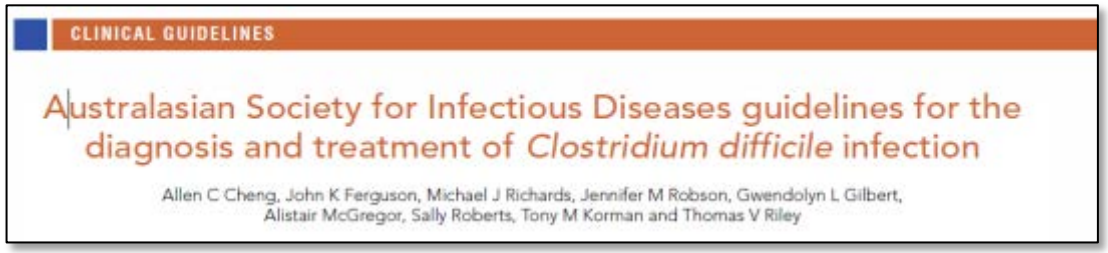
2010



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

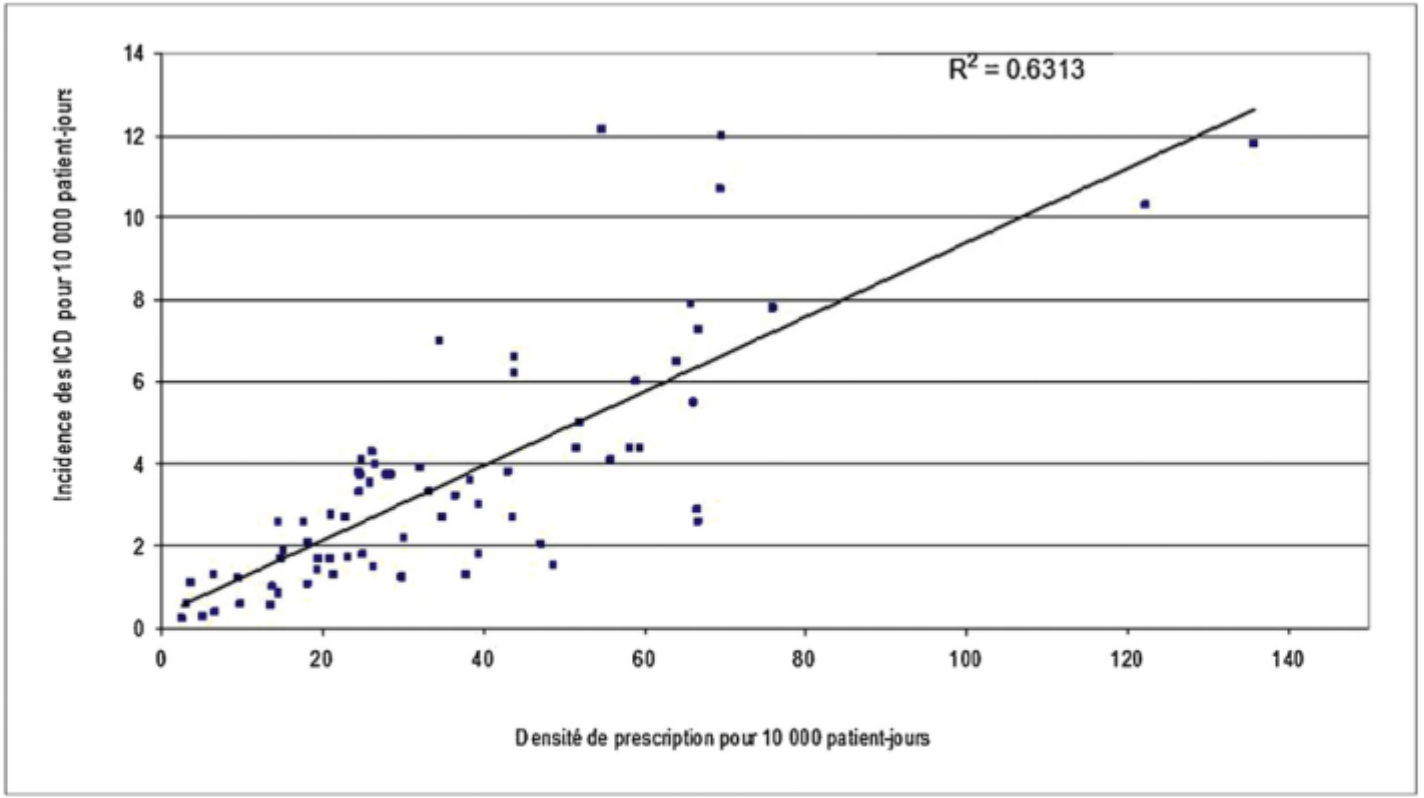
Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections



2011

Diagnostic microbiologique des ICD
Plus on cherche, **plus** … on diagnostique

France



Médiane = 29 pour 10,000 patients-jours ; IQR=19–50

FIGURE 2

Relation entre la densité de prescription de *Clostridium difficile* (nombre de recherche de *C. difficile*/10 000 patients-jours) et l'incidence d'infections à *C. difficile* (ICD) (nombre d'ICD/10 000 patient-jours)

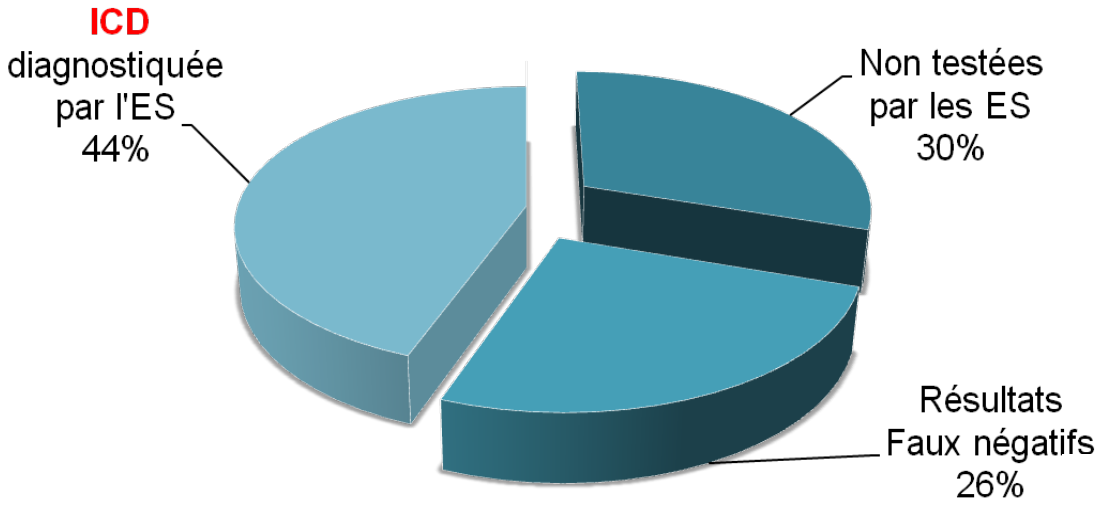
Prévalence des infections à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique☆

Frédéric Barbut [1,2,3], Laetitia Ramé [1], Amandine Petit [2,3], Laina Suzon [2,3], Alix de Chevigny [1], Catherine Eckert [2,3], pour le réseau français EUCLID[4]

Diagnostic microbiologique des ICD
Plus on cherche, **plus** … on diagnostique

- 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 (n=90)

- **55.6% des ICD NON diagnostiquées par l'ES car**
  - **défaut de sensibilité de la méthode** de diagnostic = résultat faux négatif (**25.4%**)
  - **manque de sensibilisation des cliniciens** = selles non testées (**30.2%**)



France

Soit **50,6%** des ICDs non diagnostiquées
entre **4160 et 6935 ICD** non diagnostiquées en un an

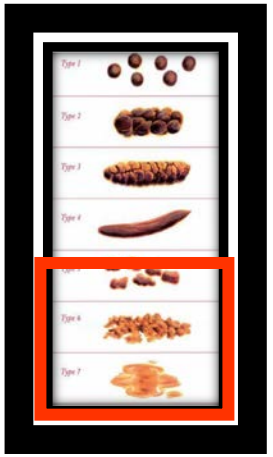
Prévalence des infections à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique☆

Frédéric Barbut [1,2,3], Laetitia Ramé [1], Amandine Petit [2,3], Laina Suzon [2,3], Alix de Chevigny [1], Catherine Eckert [2,3], pour le réseau français EUCLID*

Comment bien chercher ?

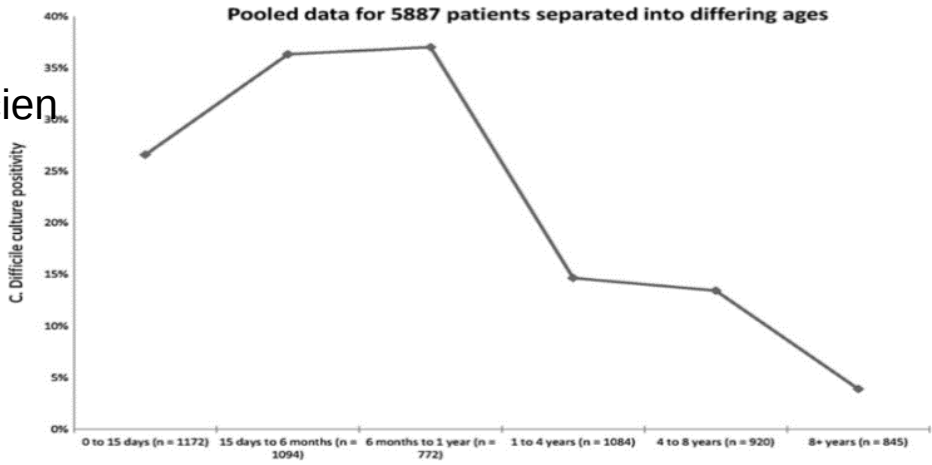
1. Seules les selles diarrhéiques doivent être testées

- Laboratoire : selles prenant l'aspect du récipient
- Patient diarrhéique :
  - Aspect 5, 6, 7 sur l'échelle de Bristol
  - ≥ 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



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 [1]
- Gain diagnostic faible (résultat négatif qui devient positif) [1]
- Répéter un test peut conduire à un résultat faux positif (défaut de spécificité) [2]

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

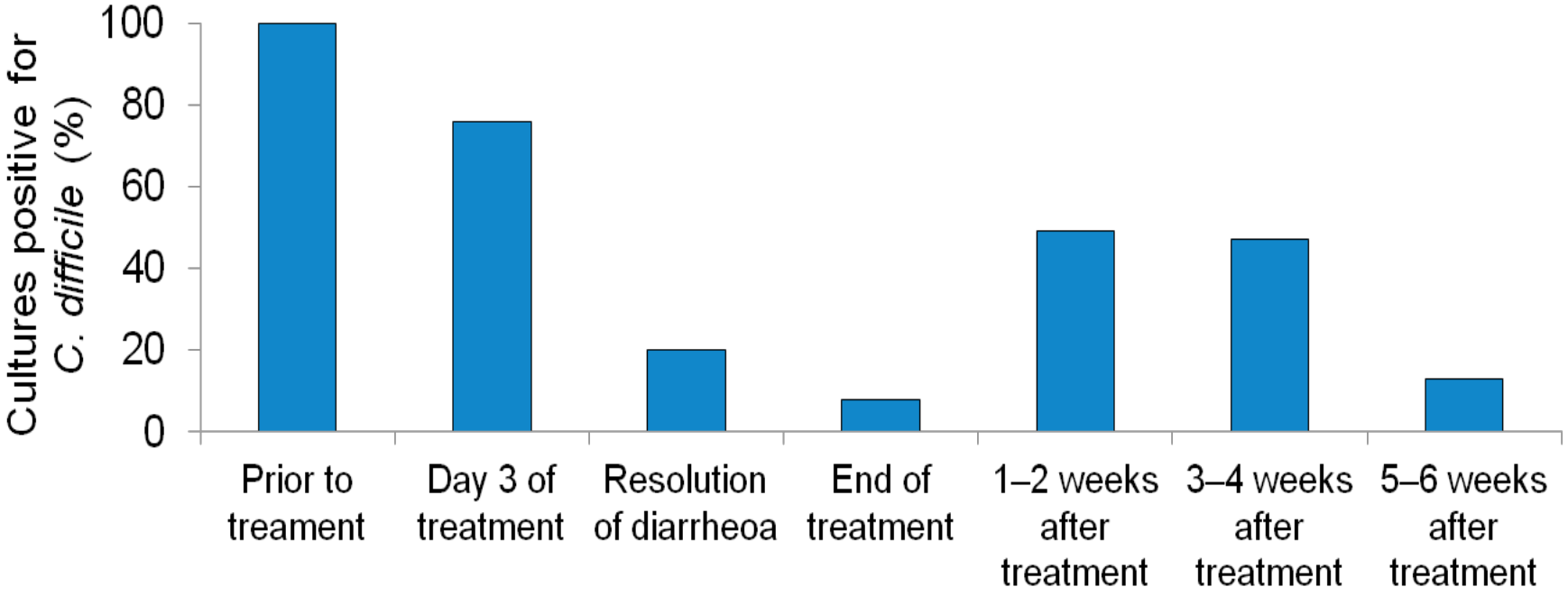
EIA, enzyme immunoassay;
PCR, polymerase chain reaction
CTA: test de cytotoxicité des selles

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

Recommandations générales

4. Ne pas réaliser de contrôles microbiologiques de guérison[1]

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

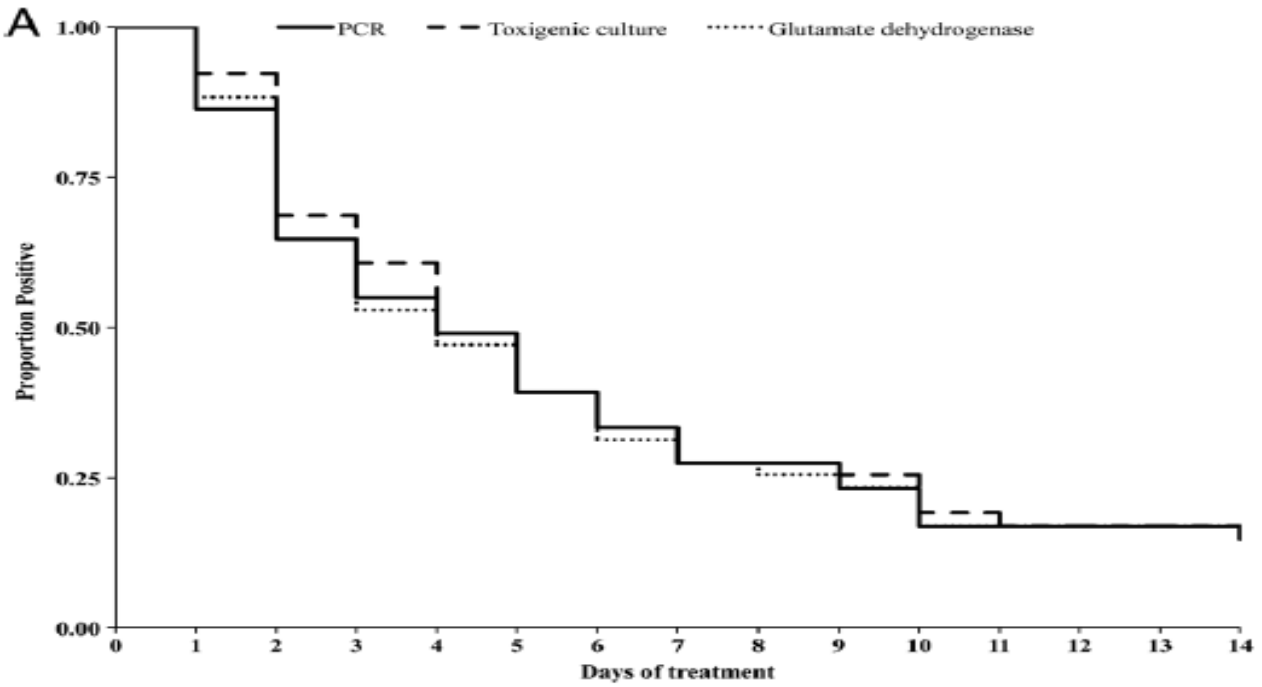


1. Crobach *et al.* Clin Microbiol Infect 2009
2. Sethi *et al*. Infect Control Hosp Epidemiol 2010

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



Sunkesula *et al*, CID 2013

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[1]
  - 19%, laxatif dans les 48h précédant le prélèvement (Kundrapu *et al,* Idweek 2014)

Risque de **. ne pas traiter des patients infectés (et disséminateur!)**
. traiter des patients colonisés

Sample selection

OFFICIAL PUBLICATION OF ESCMID

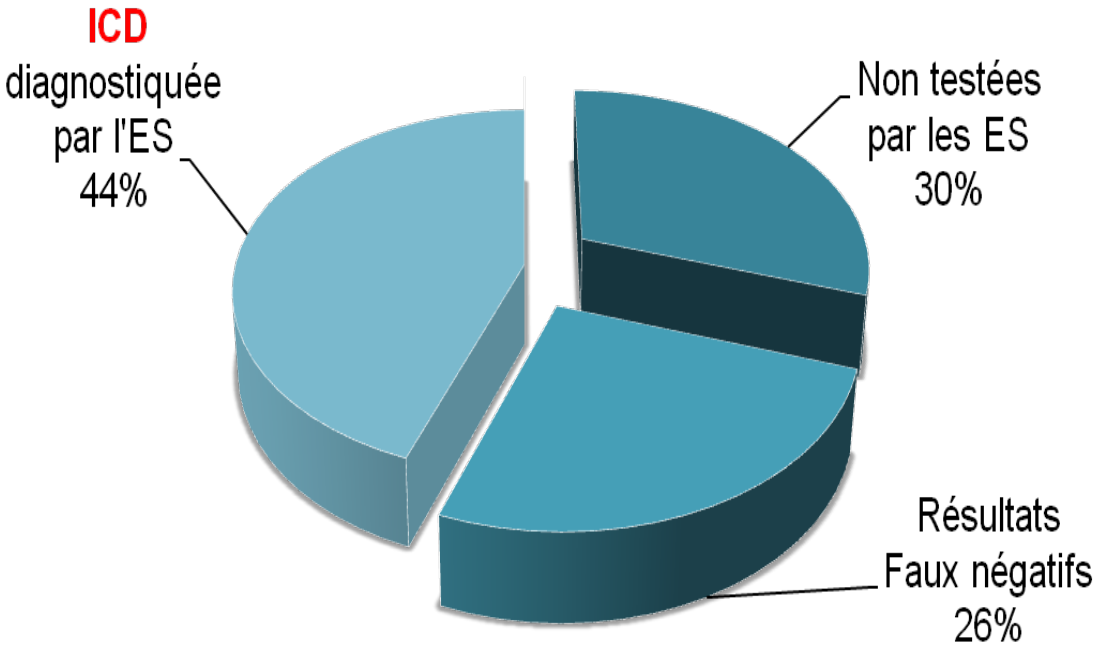
Go

- We recommend that CDI testing should not be limited to samples with a specific physician's request. (Strong recommendation, high-quality evidence)
- We suggest that at least all submitted unformed stool samples from patients 3 years or older should be tested for CDI. (Weak recommendation, low-quality evidence)
- We suggest to limit testing of samples from children under age 3 to samples with a physician's request only. (Weak recommendation, low-quality evidence)
- Formed stool samples should not be tested for CDI (except in case of paralytic ileus). (Good practice statement)
- In patients suspected of ileus, a rectal swab can be used for (toxigenic) culture, NAAT or GDH EIA. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)

Mieux on cherche, **plus** … on diagnostique

- 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 (n=90)

- **55.6% des ICD NON diagnostiquées par l'ES car**
  - **défaut de sensibilité de la méthode** de diagnostic = résultat faux négatif (**25.4%**)
  - **manque de sensibilisation des cliniciens** = selles non testées (**30.2%**)



Prévalence des infections à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique☆

Frédéric Barbut [1,2,3], Laetitia Ramé [1], Amandine Petit [2,3], Laina Suzon [2,3], Alix de Chevigny [1], Catherine Eckert [2,3], pour le réseau français EUCLID*

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)

Faire le diagnostic d'ICD

Diagnostiquer **vite** et **bien** :

- Traitement adapté pour réduire
  - la mortalité associée
  - la morbidité
  - les récidives
  - les surcoûts

adapté = à l'ICD et au patient

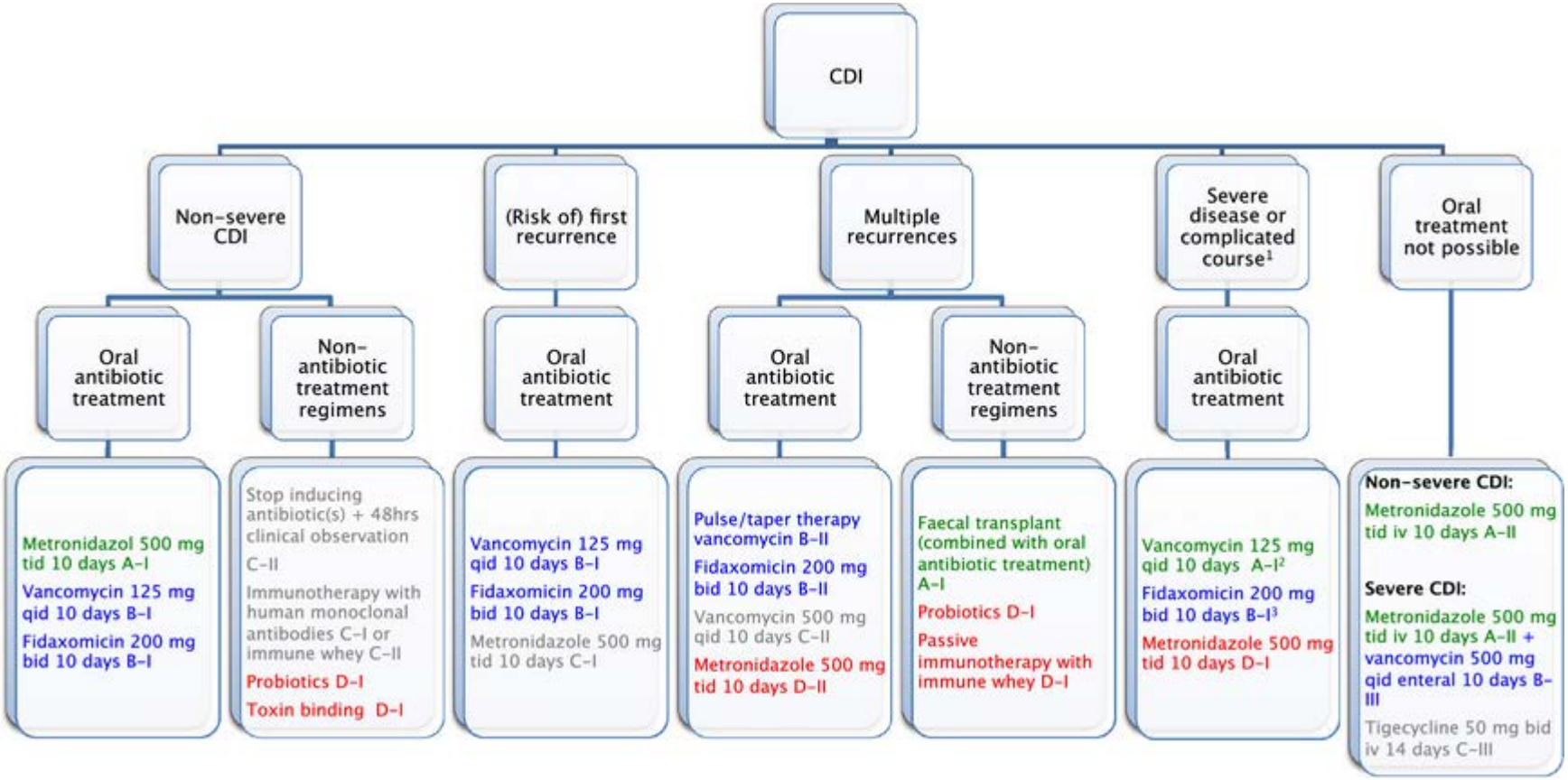
mais aussi à la sévérité de l'ICD *quels marqueurs ?*

mais aussi au risque de récidive de l'ICD *quels marqueurs ?*

- Isolement pour limiter la transmission :
  - isolement
  - décontamination spécifique : Anioxy spray

Importance de diagnostiquer vite et bien !

Traitements différenciés en fonction de la sévérité de l'ICD



Polage *et al.*, JAMA Inter Med 2015

Importance de diagnostiquer vite et bien !

Durée d'hospitalisation et coût des ICD

- Surcoût et durée d'hospitalisation liée aux ICD [1]

	Durée d'hospitalisation /épisode (jour)	Coûts d'hospitalisation/ épisode	N études
ICD Nosocomiale *médiane (range)*	7 j (2.7-21.3)	US$ 9,298 (2,992-29-000)	10 études
Patients admis pour ICD *médiane (range)*	7 j (5-13.6)	US$ 10,156 (6,771-10,212),	7 études

France (étude ECODIFF) [2] :

ICD diagnostic associé : + 8.9 j (médiane € 8822; moyenne € 11251)

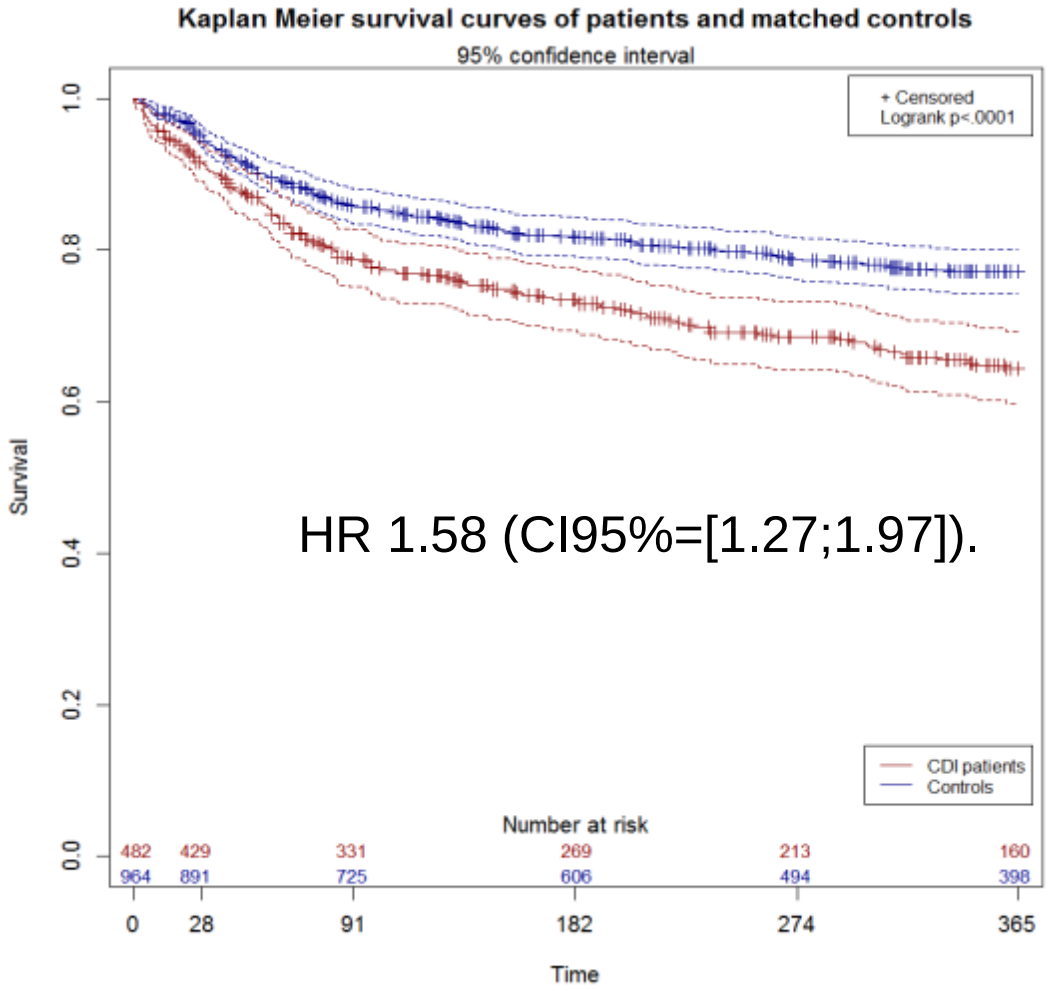
ICD diagnostic principal: + 10.7 j (médiane € 4410: moyenne 6056 €)

1. Gabriel L. *et al.,* JHI 2014, 88, 12-21
2. Le Monnier *et al.,* JHI 2015, 91, 117-122

Importance de diagnostiquer vite et bien !

ICD associées à un risque de mortalité

Données françaises



- Base EGB (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires)
- 482 patients avec ICD
- 964 témoins sans ICD appariés sur age, sexe, comorbidités et durée de séjour
- Analyse de survie de Kaplan Meier
- Modèle de régression multivariée de Cox est utilisé pour comparer le risque de décès après ajustement sur score de propension

Barbut F. Et al., *JHI 2017 soumis*

Importance de diagnostiquer vite et bien !

ICD associées à un taux élevé de réadmission

Données françaises

	Cas (n=484)	Témoins (n=964)	p-value
Patients ré-admis dans l'année qui suit	253 (52.5%)	397 (41.2%)	<0.0001
Nombre de ré-admissions Moyenne (standard deviation)	5.5 (11.3)	3.2 (7.1)	<0.0001
1	98 (38.7%)	209 (52.6%)	0.0003
2	48 (19.0%)	81 (20.4%)	
3	26 (10.3%)	35 (8.8%)	
[3,10]	50 (19.8%)	52 (13.1%)	
>10	31 (12.3%)	20 (5.0%)	
Durée cumulative de réhospitalisation Moyenne (standard deviation)	28.6 (45.8)	16.7 (40.4)	<0.0001

Barbut F. Et al., *JHI 2017 soumis*

Diagnostic des ICD

2 méthodes de référence

Test de cytotoxicité des selles (CTA)

Toxine libre (toxine B et A)

Très spécifique

⇨**signe la maladie**

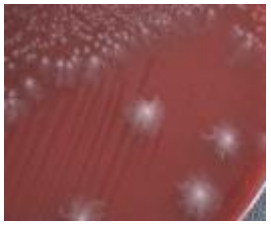
moins sensible

CPM chez 11% de pts sans toxine libre (CTA-) 3

CTA + chez seulement 48% de 56 patients ayant une CPM[1]

Cible différente

Culture toxigénique (CT)



Souche toxinogène

Très sensible

moins spécifique

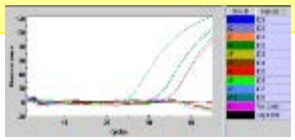
⇨**Colonisation ou infection?**

Portage fréquent de *C. difficile* à l'hôpital[2]

La **diarrhée peut être fréquente** (laxatifs, norovirus, ATB…)

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, différents objectifs

	+	-	Cible	Interprétation
CTA **EIA tox A et B**	Spécificité	Long Abs. standardisation	Présence de **toxines libres** dans les selles	**ICD**
	Rapidité	Défaut de sensibilité		
GDH	Excellente VPN	Peu spécifique	Présence d'une **souche de *C. difficile***	**Souche toxinogène ou non toxinogène?**
CT **Méth. Mol./ PCR** 	Sensibilité	Peu spécifique Long	Présence d'une **souche toxinogène de *C. difficile***	**ICD ou portage asymptomatique?**
	Sensibilité Rapidité	Peu spécifique Coût		

Cibles différentes/ Utilisation d'algorithmes

Les méthodes moléculaires

tcdA

***Illumigene*® C. difficile**
Meridian Bioscience

Amplification isotherme en boucle LAMP

AmpliVue
InGen®

Amplification isotherme hélicase-dépendante (Biohelix®)

PaLoc

tcdB

Simplexa™ *C. difficile* Universal Direct
FOCUS Diagnostics

Cobas*® *Cdiff
Roche

Portrait Toxigenic *C. difficile* Assay
Portrait, Great Basin

Amplification isotherme hélicase-dépendante

BD GeneOhm™ Cdiff Assay
BD

BD MAX™ Cdiff
BD

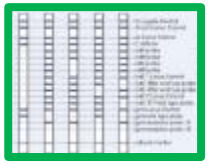
Prodesse ProGastro Cd assay
Gen-Probe

Plusieurs cibles C. difficile

IMDx C. difficile for Abbott *m*2000
(*tcdA* et *tcdB*)
IntelligentMDx

Verigene® C. difficile Test
(tcdA, tcdB, PCR-ribotype 027)
Nanoshère

GenoType Cdiff
(*tcdA*, *tcdB*, plusieurs délétions *tcdC*, dont la délétion en position 117, *cdtA*, *cdtB*, *gyr*)
Hain lifescience



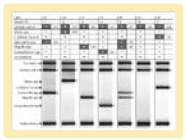
Xpert® C. difficile
(tcdB, cdt, deletion en 117, Cycles)
Cepheid

RIDA®GENE Clostridium difficile & Toxin A/B
(*tcdA*, *tcdB*, *C. difficile*)
R-Biopharm

Plusieurs pathogènes

xTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel
Luminex

Seeplex® Diarrhea ACE Detection
Seegene



FilmArray® Gastrointestinal Panel
Biomérieux

Schéma non exhaustif

Performances des tests comparées aux méthodes de référence

Type	Comparé au CTA			Comparé à la CT			Comparé à la culture		
	Nombre études	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)	Nombre études	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)	Nombre études	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)
IEA GDH – total	12	0.94 (0.89-0.97)	0.90 (0.88-0.92)	8	0.96 (0.86-0.99)	0.96 (0.91-0.98)	11	0.94 (0.86-0.97)	0.96 (0.92-0.98)
IEA GDH – en puits	5	0.94 (0.91-0.97)	0.92 (0.92-0.93)	1	0.94 (0.93-0.96)	0.94 (0.94-0.95)	4	0.89 (0.86-0.91)	0.91 (0.90-0.92)
IEA GDH – sur membrane	7	0.98 (0.78-1.00)	0.90 (0.87-0.93)	7	0.97 (0.84-1.00)	0.96 (0.90-0.99)	7	0.93 (0.84-0.97)	0.98 (0.95-0.99)
IEA toxines A/B – total	27	0.83 (0.76-0.88)	0.99 (0.98-0.99)	29	0.57 (0.51-0.63)	0.99 (0.98-0.99)			
IEA toxines A/B – en puits	18	0.85 (0.77-0.91)	0.98 (0.96-0.99)	16	0.60 (0.52-0.68)	0.98 (0.97-0.99)			
IEA toxines A/B – sur membrane	9	0.79 (0.66-0.88)	0.99 (0.98-0.99)	13	0.53 (0.45-0.61)	0.99 (0.97-1.00)			
Méthode moléculaire – total	14	0.96 (0.93-0.98)	0.94 (0.93-0.95)	32	0.95 (0.92-0.97)	0.98 (0.97-0.99)			

IEA : test immuno-enzymatique; IC : intervalle de confiance

d'après Crobach *et al. CMI 2016*

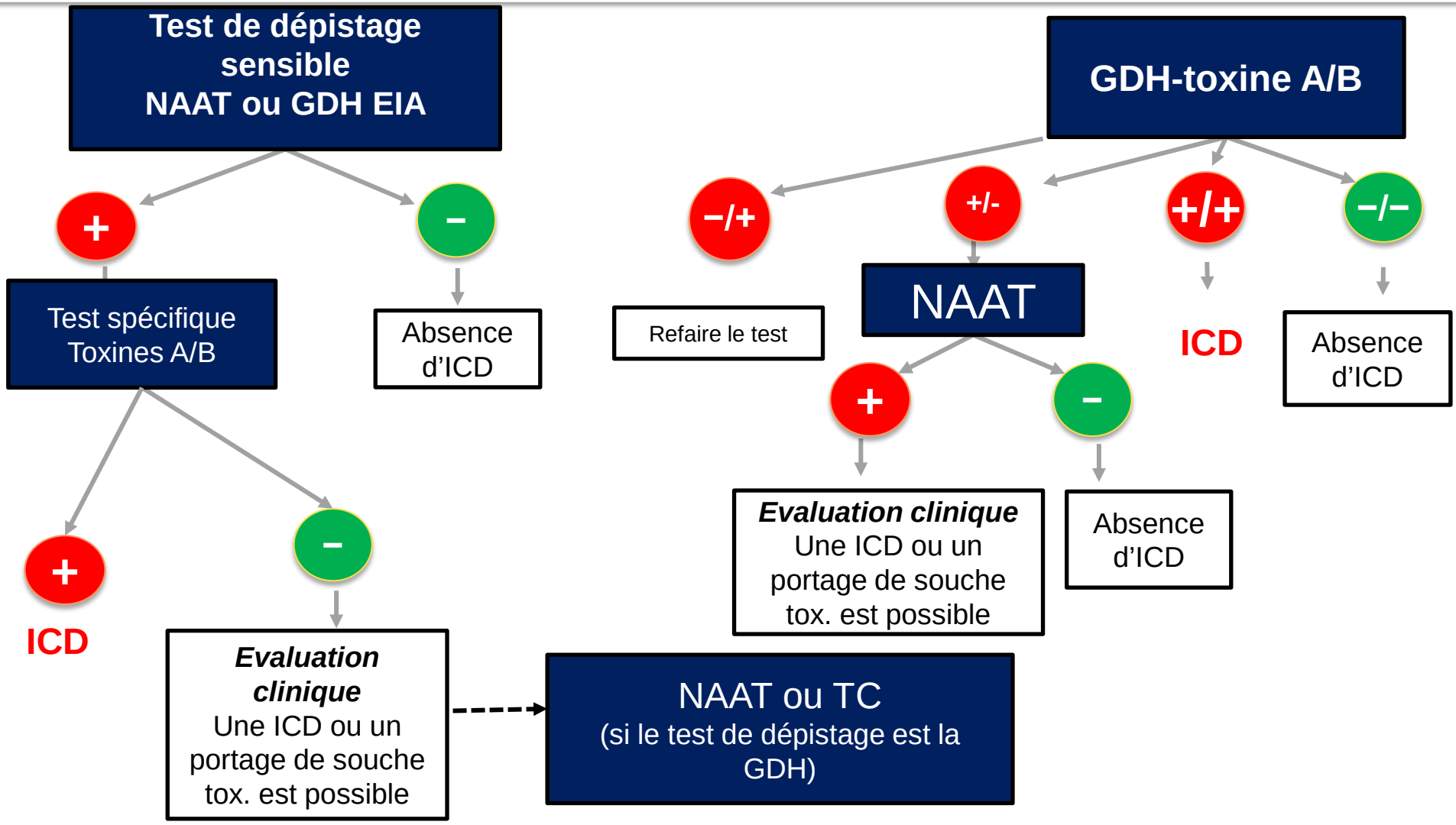
Performances des tests comparées aux méthodes de référence

Dans le cadre du diagnostic d'infection ICD (hors portage)

Technique PCR = VPN +++

Recherche toxine = VPP +++

Recommandations de l'ESCMID 2016
Combiner pour mieux diagnostiquer !



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

Mieux on cherche, **plus** … on diagnostique

TABLEAU II

Description des stratégies de diagnostic des infections à *C. difficile*

	Diagnostic basé uniquement sur la recherche de toxines libres	Diagnostic basé uniquement sur la présence de souches toxinogènes	Diagnostic basé sur la présence de souches toxinogènes et de toxines libres	Total
Méthodes multiples	0,0 %	0,0 %	40,7 % (11/27)	15,7 % (11/70)
Une seule méthode	70,0 % (14/20)	26,1 % (6/23)	0,0 %	28,6 % (20/70)
Algorithme	25,0 % (5/20)	69,6 % (16/23)	59,3 % (16/27)	52,8 % (37/70)
Autre	5,0 % (1/20)	4,3 % (1/23)	0,0 %	2,9 % (2/70)
Total	28,6 % (20/70)	32,9 % (23/70)	38,6 % (27/70)	

Catégorisation des algorithmes de diagnostic des ICD

Données disponibles pour 2011 et 2014[1]

	2011		2014	
Algorithme	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

Les choses évolue dans le bon sens … semble-t-il !?

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[a]
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 ≥1 complication (%)	1 (3)	22 (39)[b]	<.001

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

Timothy D Planche, Kerrie A Davies, Pietro G Coen, John M Finney, Irene M Monahan, Kirsti A Morris, Lily O'Connor, Sarah J Oakley, Cassie F Pope, Mike W Wren, Nandini P Shetty, Derrick W Crook, Mark H Wilcox

- 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 toxinogène ne différent pas en termes de mortalité et d'hyperleucocytose de la population indemne d'ICD

CTA = test de cytotox des selles, TC = culture toxigénique,

	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 (× 10^9/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)

Planche *et al*. Lancet Infect Dis. 2013

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

Timothy D Planche, Kerrie A Davies, Pietro G Coen, John M Finney, Irene M Monahan, Kirsti A Morris, Lily O'Connor, Sarah J Oakley, Cassie F Pope, Mike W Wren, Nandini P Shetty, Derrick W Crook, Mark H Wilcox

- 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 toxinogène ne différent pas en termes de mortalité et d'hyperleucocytose de la population indemne d'ICD

CTA = test de cytotox des selles, TC = culture toxigénique,

	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 (× 10^9/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)

Planche *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)	PCR+/tox- (n=162)	*C. difficile* négative (n=1123)	p
N selles J1 (médiane)	5 (3-6)	3 (2-5)	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%)	**66 (40,7%)**	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)	**20,1 (5-50)**	7,8 (05-32)	<0,001

Polage *et al.*, JAMA Inter Med 2015

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)	PCR+/tox- (n=162)	*C. difficile* négative (n=1123)	p
N selles J1 (médiane)	5 (3-6)	3 (2-5)	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%)	**66 (40,7%)**	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)	**20,1 (5-50)**	7,8 (05-32)	<0,001

48/162 (29,6% positif par CTA) donc c'est une question de sensibilité pour une partie des selles

CTA: test de cytotoxicité des selles

Polage *et al.*, JAMA Inter Med 2015

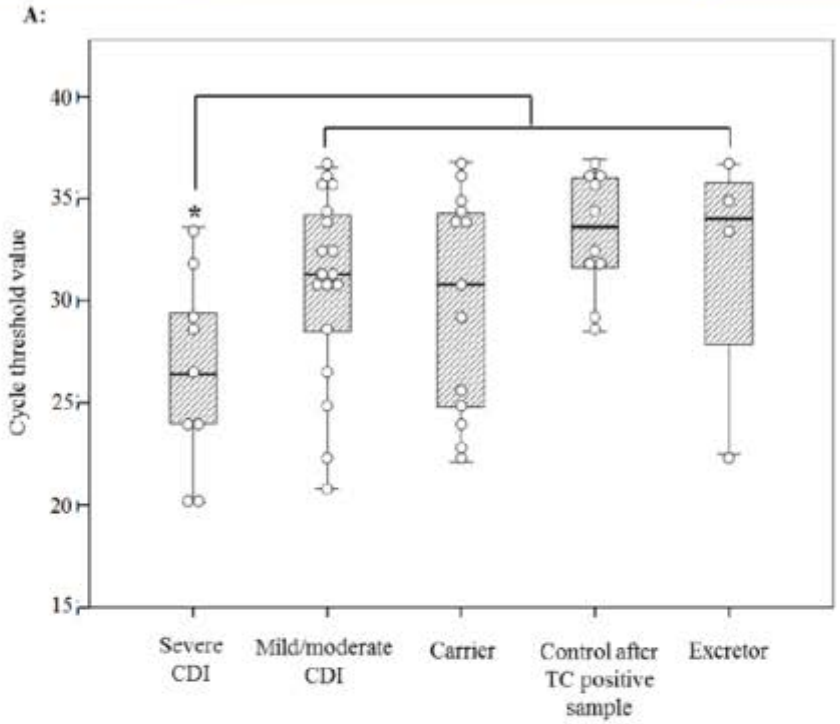
Le CT de la PCR est prédictif de la sévérité ?

Etude :

De décembre 2013 à Avril 2014
1097 selles liquides

Résultats:

Les échantillons de patients ayant des infections sévères démontrent des CT pour la PCR plus bas que les autres patients (**26.5** +/- 4.8, n=9 vs. **31.2** +/- 4.8, n=45, p=0.02)



"To our knowledge this is the first study reporting a significant correlation between CT-values of the Xpert *C. difficile* test and severity of CDI."

"Our finding is in line with the observations that severe course of CDI is associated with free toxin detection in stool specimen and that free toxin detection is associated with low PCR CT-values"

Jazmati et al, Clin Microbiol Infect. 2015 Sep 22

© Cepheid

Le CT de la PCR est prédictif d'un mauvais pronostic vital ?

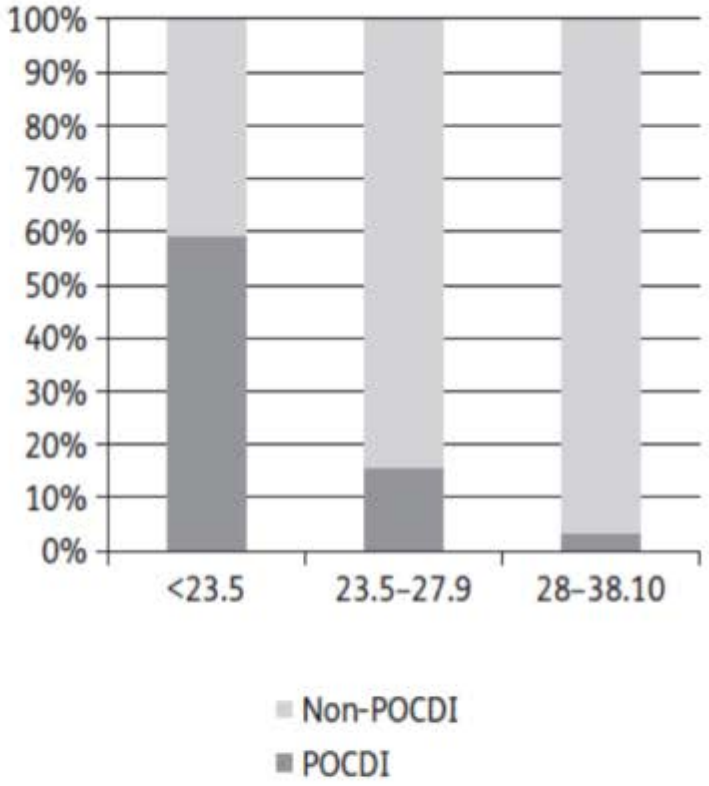
Etude :

De décembre 2014 à mai 2015
170 échantillons

Résultats:

Haut risque de complications ICD < 23.5 CT
Risque moyen de complications ICD : 23.5–27.9 CT
Faible risque de complications ICD : ≥28.0 CT

POCDI = Poor-outcome CDI



"Low toxin B Ct values from samples collected at the initial moment of diagnosis appears to be a strong marker for poor outcome. This available test may identify, at an early stage, patients who are at higher risk of a poor outcome CDI."

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

- Plusieurs autres études n'ont pas retrouvé de corrélation 1,2, **mais…**

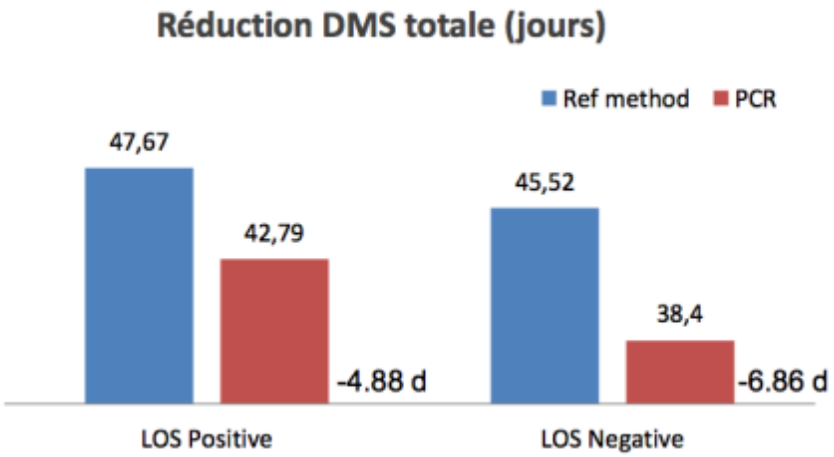
Table 1. Baseline Characteristics and Outcomes of the 132 Patients With *Clostridium difficile* Diagnosed by Polymerase Chain Reaction for Toxin B Genes

Characteristic	Enzyme immunoassay positive (n = 90)	Enzyme immunoassay negative (n = 42)	*P*
Age, mean years (range)	68 (30–91)	63 (28–93)	.12
Male sex	89 (99)	40 (95)	.24
Unformed bowel movements, mean no./d (range)	5 (1–17)	5 (2–18)	.50
<3 Unformed bowel movements/d	7 (8)	4 (10)	.74
Clinical conditions			
Diabetes mellitus	36 (40)	16 (38)	.83
Chronic pulmonary disease	32 (36)	10 (24)	.18
End-stage renal disease	4 (4)	2 (5)	>.99
Cancer	18 (20)	5 (12)	.33
Neurological disease	22 (24)	11 (26)	.59
Paraplegia	14 (16)	3 (7)	.18
Heart disease	24 (27)	14 (33)	.43
Long-term care facility residence	27 (30)	11 (26)	.66
Antibiotic use in past 90 days	78 (87)	35 (83)	.61
Hospitalized >48 hours in past 90 days	40 (44)	26 (62)	.06
Limited mobility[a]	30 (33)	8 (19)	.09
Classification of CDI			
Community-onset[b]	10 (11)	9 (21)	.12
Community-associated[c]	7 (8)	6 (15)	.20
Severe, uncomplicated[d]	25 (28)	9 (21)	.53
Severe, complicated[e]	3 (3)	2 (5)	.24
CDI therapy			
Metronidazole	67 (74)	35 (83)	.37
Vancomycin	20 (22)	5 (12)	.23
Metronidazole and vancomycin	3 (3)	2 (5)	.24
Outcome			
Recurrence[f]	15 (17)	10 (24)	.33
Death due to any cause	1 (1)	2 (5)	.23
Death due to CDI	0 (0)	1 (2)	…

1 patient décédé d'une colite fulminante

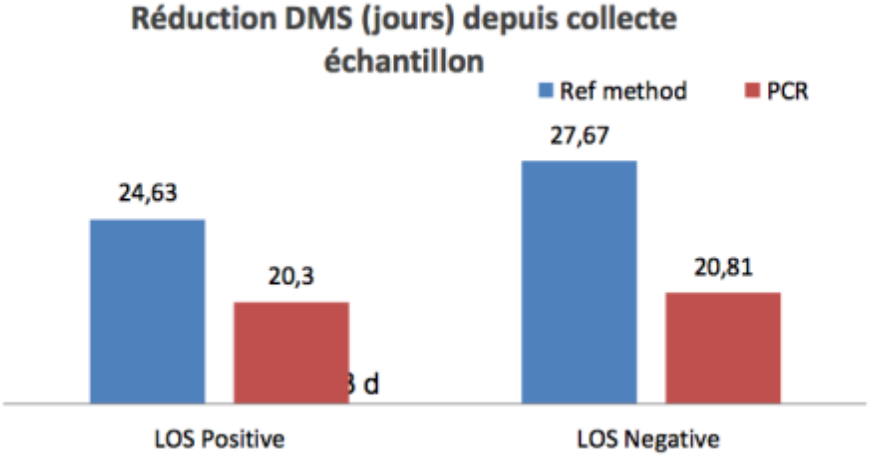
1. Guerrero *et al* CID 2011
2. Rao *et al* CID 2015

Diagnostic moléculaire et DMS ?



-1366 € par patient

-1954 € par patient



-1209 € par patient

-1905 € par patient

	Economies (€) DMS totale	Economies (€) DMS depuis échantillon
ICD positif	1366.7	1209.7
ICD négatif	1954.0	1905.5

Investir 35€ pour un test PCR rapide fournit:

- Résultat utile cliniquement en une 1hr
- Economies **> €1,000** par patient en réduisant la durée de séjour

Diagnostic des ICD : L'expérience Lyonnaise

ICD

Immunochromatographie
Techlab®
C. diff Quick check
Complete® Alere™

GDH+ / TOX+

GDH - / TOX -

GDH+ / TOX -

diagnostic retenu

diagnostic exclu

PCR
Xpert® *C. difficile*
GeneXpert® Cepheid®

Si - : diagnostic exclu

Si + : diagnostic ICD

Diagnostic des ICD : L'expérience Lyonnaise

Diagnostic des ICD : L'expérience Lyonnaise

Diagnostic des ICD : L’expérience Lyonnaise

Diagnostic des ICD : L'expérience Lyonnaise

IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

	GDH -		GDH +		
	TOX -	TOX +	TOX -	TOX +	
PCR Tox -		2	227		
PCR Tox +		0	282		TOTAL
Total	5008	2	509	277	5796

En grisé : cas d'ICD confirmés (n = 559)

La présence de CD toxinogènes a été mise en évidence dans 9,7% des cas (559/5796).

Dans 282 cas (50.45%), seule la PCR a permis le diagnostic.

Nbre de diagnostic d'ICD par PCR

≈

Nbre de diagnostic d'ICD par test immunologique

Becker A et al., 2015

Diagnostic des ICD : L'expérience Lyonnaise

Actualités futures :

- Recommandations européennes à venir
  (fin 2017 probablement)

Mais pas de révolution à attendre sur le diagnostic mais des algorithmes indispensables et opposables question qui paie le surcoût?

- Evaluation encore nécessaire sur Ct PCR
- Choix des techniques dépendants des structures de la boratoire
- Quid des approches syndromiques ?

Merci à Frédéric BARBUT pour nos échanges et le partage de certaines diapositives

Merci de votre attention