



# Poids de l'infection à *Clostridium difficile* en France et dans le monde

**Frédéric Barbut**

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

# Déclaration de liens d'intérêts de 2013 à 2017

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

# Points abordés

- Rappels épidémiologiques
- Morbidité (incidence) et mortalité
- Impact des ICD (durée de séjour, coût, qualité de vie des patients)
- Poids et conséquences des récives

# *Clostridium difficile*

- Seules les souches toxigènes sont pathogènes (toxines A et B)
- Présentations cliniques
  - > 95% des CPM
  - 10-25% des DAA
  - 10 % des diarrhées nosocomiales
- 2 complications majeures :
  - Mégacôlon toxique, perforation, choc septique (<10%)
  - récurrences : env. 25%

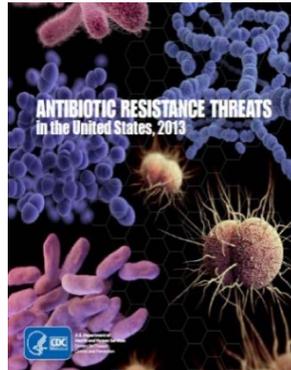


Leffler DA, Lamont JT. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1539-48.

Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Mar;29(1):123-34

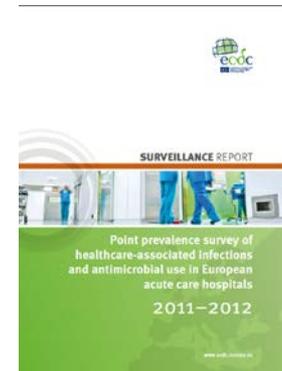
# Poids des ICD en Europe et aux Etats-Unis

## • 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

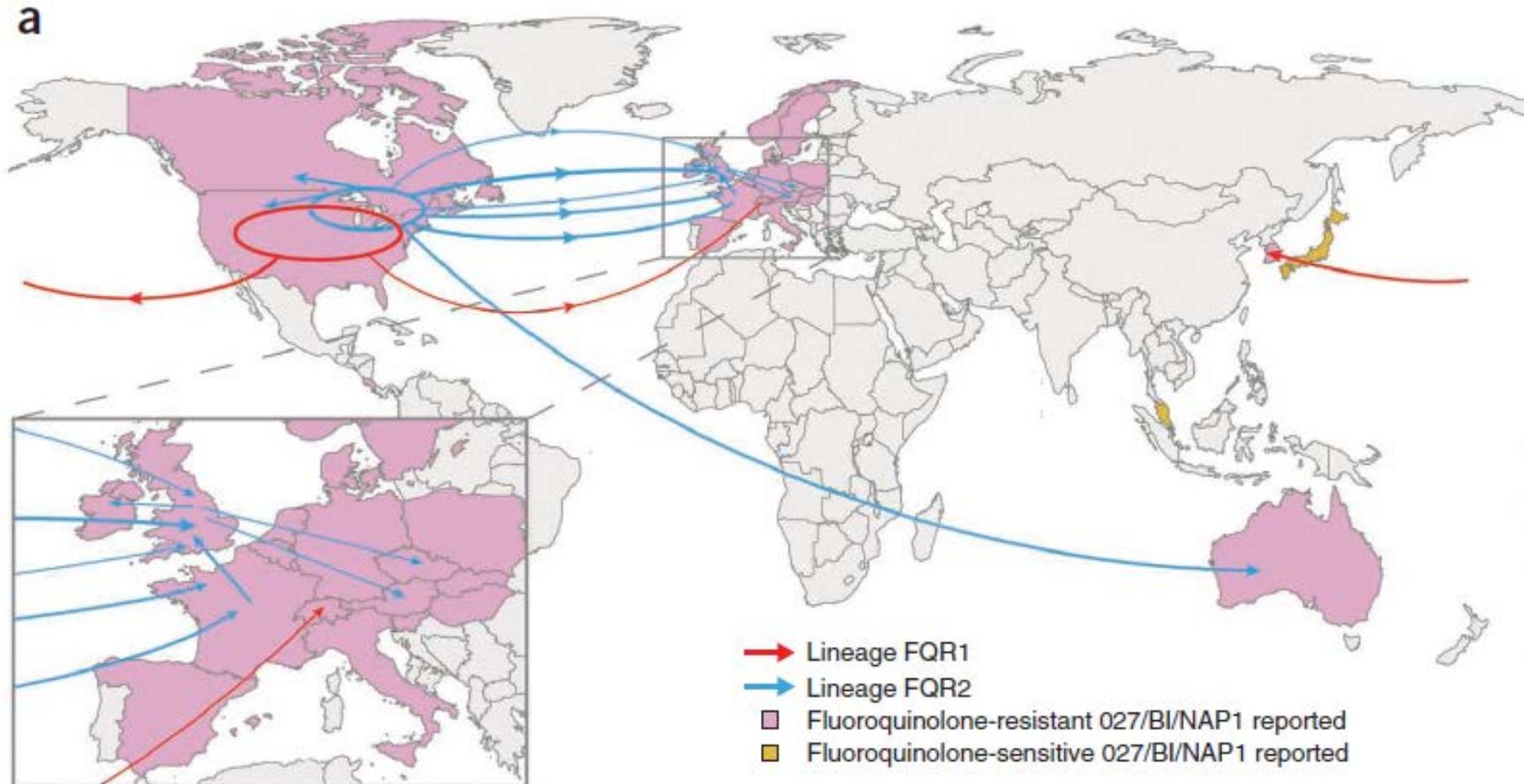


- 124 000 ICD/an  
(IC 95% 61 000 – 285 000, HA=CDI ≥ 3 j, ES court séjour)
- Mortalité attribuable: 3%  
(3 700 décès attrib./an)
- 8<sup>ème</sup> agent responsable d'IAS (5,4%)<sup>3</sup>

<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>

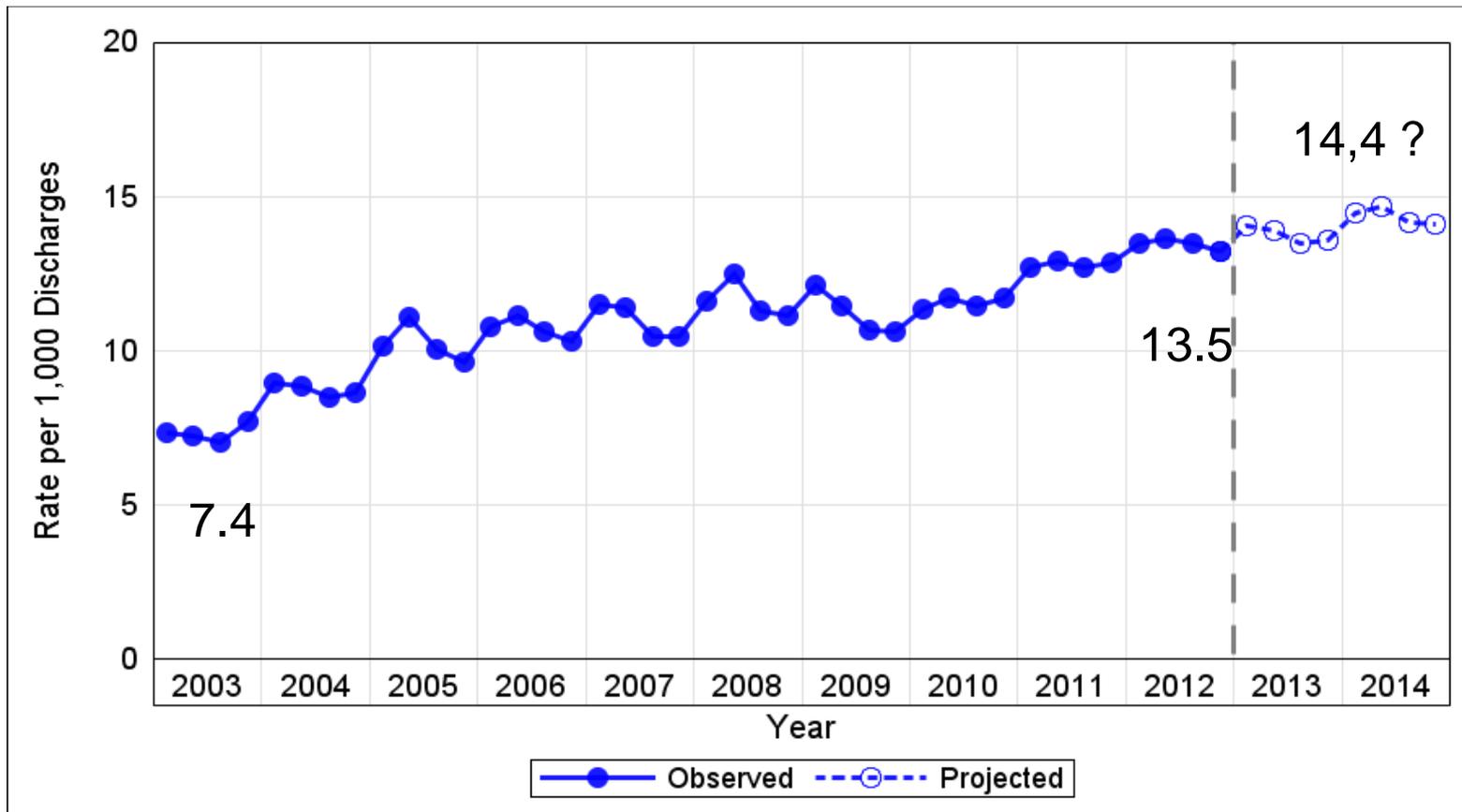
# Dissémination mondiale du clone 027/BI/NAP1



# Evolution de l'incidence des ICD, US

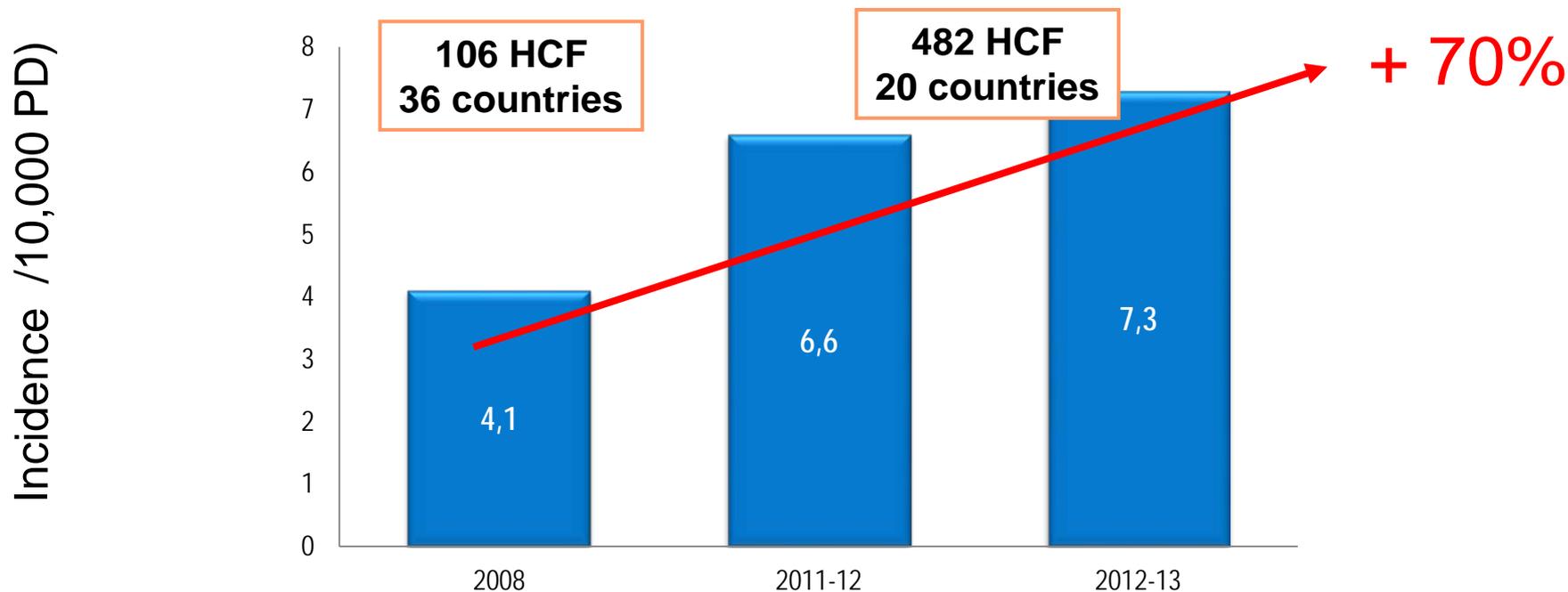
(échantillon national de patients hospitalisés)

- **Maintien d'une incidence élevée d'ICD**



# Evolution de l'incidence des ICD, Données européennes

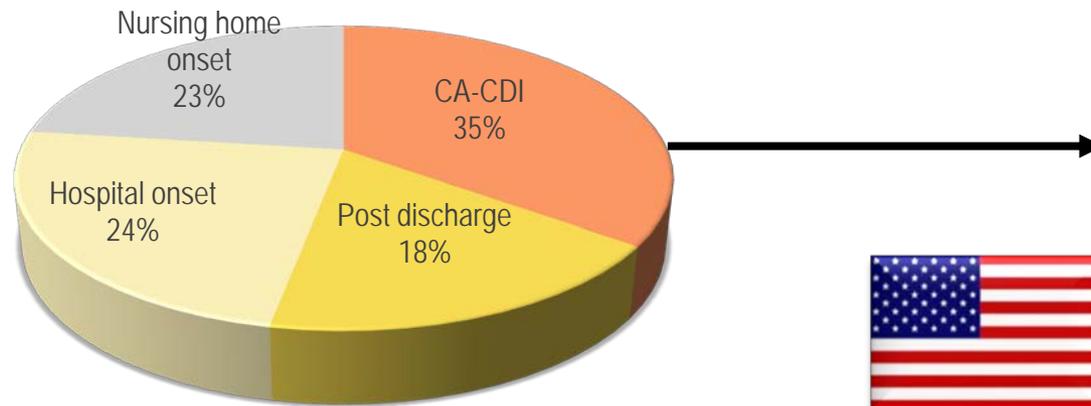
- **L'incidence a augmenté dans de nombreux pays<sup>1-4, 6-7</sup>**
  - Meilleure sensibilisation au diagnostic
  - Amélioration des techniques diagnostiques (PCR)
  - Diffusion du clone 027



# Sous diagnostic des ICD en Europe : résultats de l'étude EUCLID

- **Etude prospective de prévalence**
- **482 ES de 20 pays**
- **7297 échantillons de selles**
  - Méthode de diagnostic standardisée: GDH+ Toxines A/B (Alere)
  - Comparaison aux résultats locaux
- **641 (8.7%) d'échantillon positifs**
- **Sous-diagnostic : 148 (23%) des échantillons positifs non diagnostiqués par défaut de suspicion clinique**
- **Diagnostic erroné : 68 (1.5% de tous les échantillons) ont été rendus faussement négatifs par le laboratoire**

# Origine des cas d'ICD

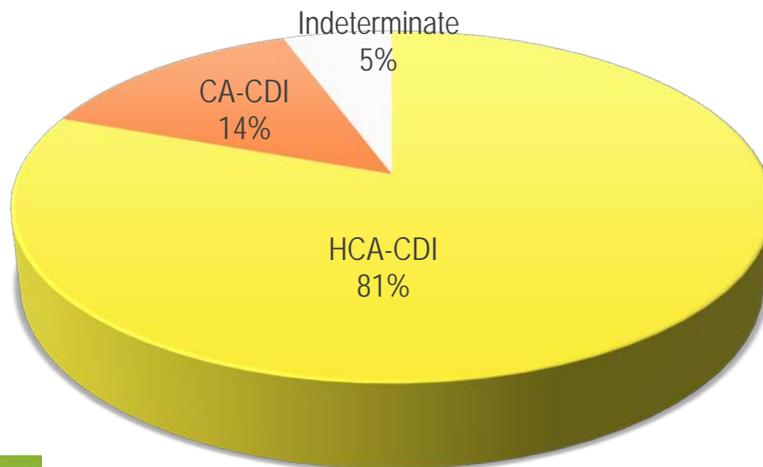


82% des patients avec CA CDI déclarent avoir une relation avec le système de santé (MG, cabinet dentaire) dans les 12 semaines précédentes



15,461 cas d'ICD dans 10 régions géographiques

■ CA-CDI ■ Post discharge ■ Hospital onset ■ Nursing home onset



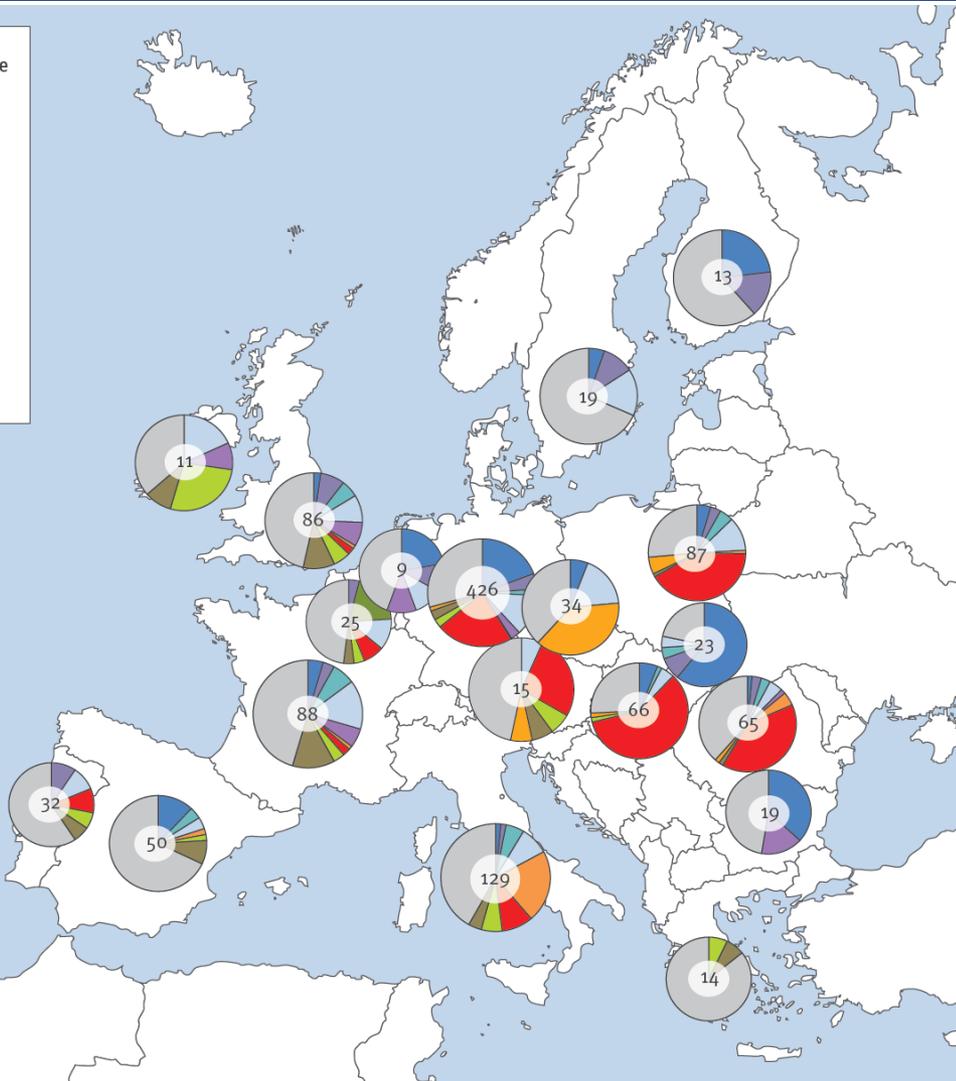
509 Cas d'ICD dans 34 pays européens

■ HCA-CDI ■ CA-CDI ■ Indeterminate

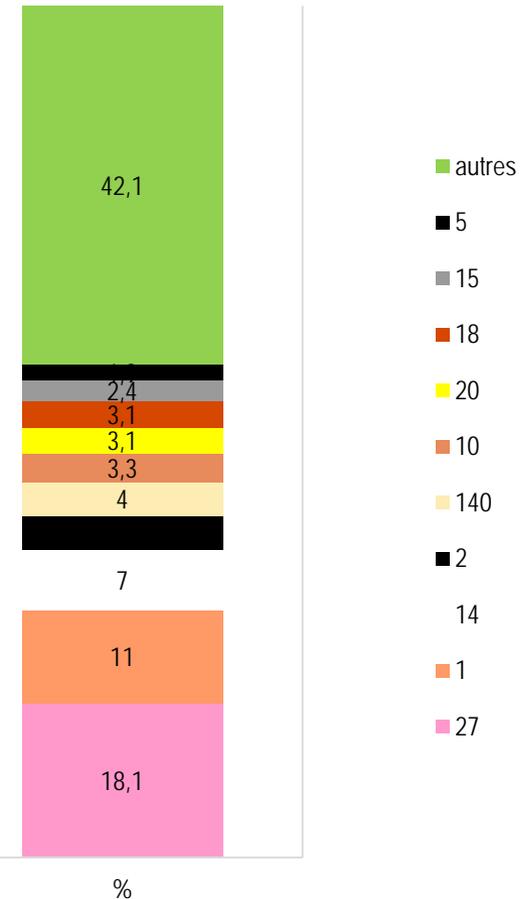
# Epidémiologie moléculaire des ICD

## Overall ribotype prevalence

- 027 (19%)
- 001/072 (11%)
- 014/020 (10%)
- 140 (4%)
- 002 (4%)
- 010 (3%)
- 078 (3%)
- 018 (3%)
- 015 (2%)
- 176 (2%)
- Other (n = 484)



## Europe, 2012-13

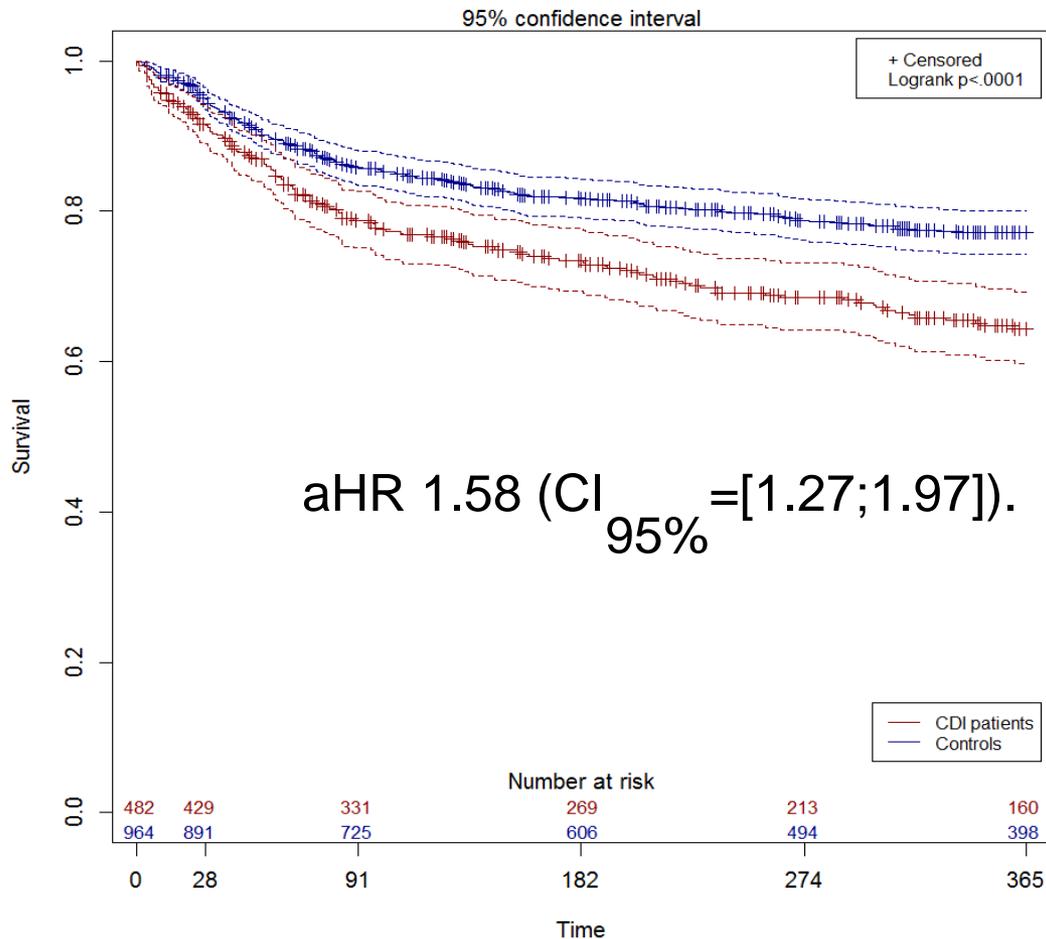


# Taux de mortalité et ICD

- **Etude pan-Européenne hospitalière (2008):<sup>1</sup>**
  - 22% des patients décèdent dans les **3 mois** suivant l'ICD (toutes causes confondues)
  - ~2% des patients décèdent directement de leur infection
  - 7% des cas : ICD cause contributive
- **Etude prospective d'une cohorte de 117 HCA-CDI (2006-7):<sup>3</sup>**
  - 12% décèdent dans les **2 mois**
  - CDI est la cause attribuable dans 2% et une cause contributive dans 5.1%
- **Etude cas-témoins Canadienne (épidémie, 2004):<sup>2</sup>**
  - ~7% des patients décèdent de leur ICD
  - L'ICD a contribué à la mortalité dans 8% des cas

# L'ICD augmente le risque de mortalité : Données françaises

Kaplan Meier survival curves of patients and matched controls

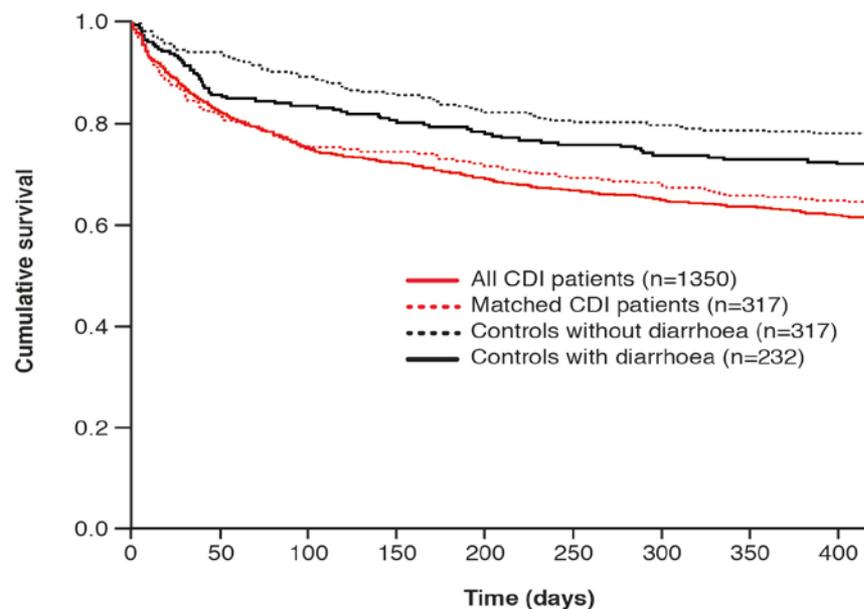


- › Base EGB (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires)
- › 482 patients avec ICD
- › 964 témoins sans ICD appariés sur age, sexe, comorbidités et durée de séjour
- › Analyse de survie de Kaplan Meier
- › Modèle de régression multivariée de Cox est utilisé pour comparer le risque de décès après ajustement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

# L'ICD augmente le risque de mortalité

## Données des Pays bas

- Les patients avec une ICD ont 2,5 x plus de risque de décéder dans les 30j suivant le diagnostic que les patients témoins sans diarrhée (HR 2.5 [95% confidence interval, 1.4–4.3]) après ajustement sur l'âge, le sexe, et les maladies sous jacentes)<sup>3</sup>



Hensgens M, *et al.*  
Clin Infect Dis. 2013 Apr;56(8):1108-16. doi

	<30 days		<3 months		<6 months		<1 year	
<b>Death, no (%)</b>								
All CDI patients	177 / 1350	13.1%	319 / 1350	23.6%	401 / 1350	29.7%	497 / 1350	36.8%
Matched CDI patients	47 / 317	14.8%	74 / 317	23.3%	85 / 317	26.8%	109 / 317	34.4%
Controls without diarrhoea	17 / 317	5.4%	31 / 317	9.8%	51 / 317	16.1%	68 / 317	21.5%
Controls with diarrhoea	20 / 232	8.6%	38 / 232	16.4%	48 / 232	20.7%	63 / 232	27.2%

# Conséquences des ICD sur le taux de réadmissions

	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%)	
2	48 (19.0%)	81 (20.4%)	
3	26 (10.3%)	35 (8.8%)	0.0003
[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

# Durée d'hospitalisation et coût des ICD

- Surcoût et durée d'hospitalisation liée aux ICD <sup>1</sup>

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

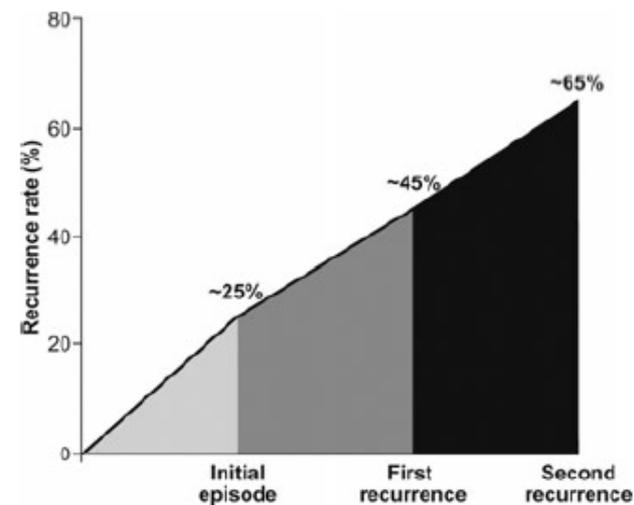
France (étude ECODIFF) <sup>2</sup> :

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

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

# Récidives

- Une des complications majeure et fréquente des ICD<sup>1-4</sup>
- Récidives:
  - Réapparition d'une ICD dans les 8 semaines après le premier épisode
  - Rechute : même souche
  - Re-infection : nouvelle souche
- Récidives multiples: >1 récidive
- Les récidives sont liées à une combinaison de facteurs<sup>5</sup>
  - Échec de rétablissement d'une normobiose
  - Persistance de spores de *C. difficile*
  - Réponse immunitaire anti toxine sub-optimale



Kelly *et al* CMI 2012, 18, 21-27

# Les récurrences d'ICD sont elles plus sévères?

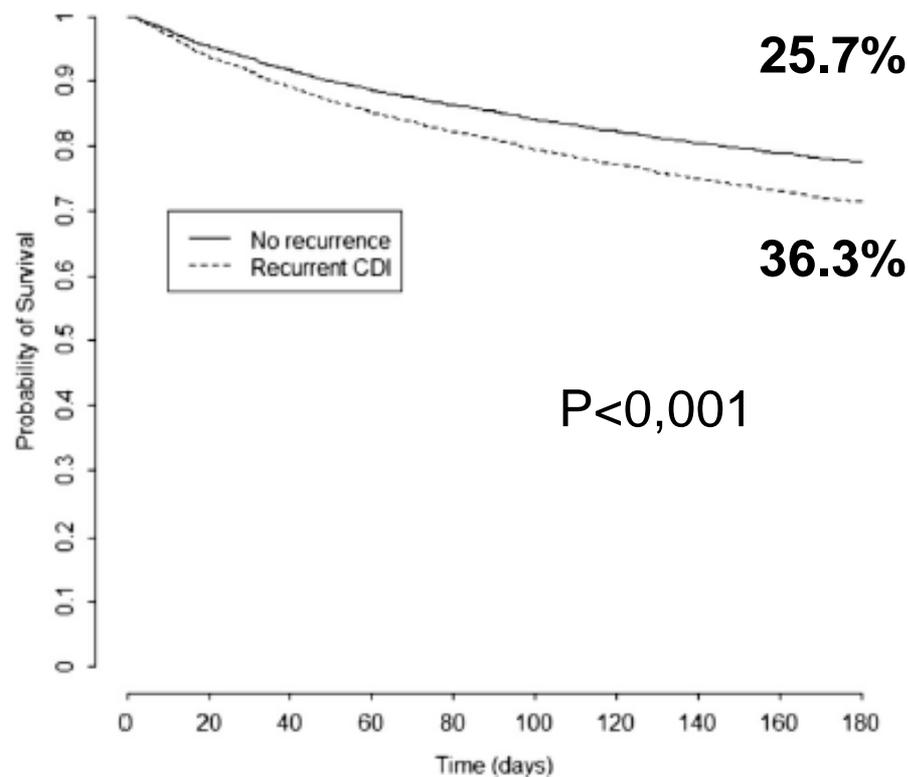
- Etude de cohorte rétrospective, Canada, 1998-2013
- rICD : réapparition de la diarrhée avec ou sans confirmation bactériologique dans les 4-60 jours après le traitement.
- **ICD sévère** : Leuco >  $15 \times 10^3$  / $\mu$ l et/ou augmentation de la créatinémie  $\geq 1.5$  X la valeur de base
- **ICD compliquée**: hypotension nécessitant drogues vasopressives, admission en réa , ileus conduisant à la pose d' une sonde naso gastrique, mégacôlon toxique , perforation colique or colectomie
- 1527 patients avec ICD

# Les récurrences d'ICD sont elles plus sévères?

Variables	Episode initial (n=1527)	1 <sup>st</sup> rICD (n=354)	2 <sup>nd</sup> rICD (n=128)	3 <sup>rd</sup> rICD (n=36)
Sévérité (%)	46,5	30,5	25,0	17,1
Leucocytose >15 10 <sup>3</sup> /μl	37,4	25,4	23,4	14,3
IRA	16,8	9,3	7,0	2,8
ICD compliquées	5,8	4,2	4,7	2,8
Perforation	0,3	0	0	0
Mortalité à 30 j toutes causes confondues	10,9	7,6	7,0	5,7

# Mortalité et récurrence d'ICD

- Etude rétrospective de cohorte dans un ES US, 2003-2009
- Données recueillies d'après le PMSI et la consultation des dossiers médicaux
- Analyse de Kaplan Meier comparant la mortalité à J180 selon la présence ou non de récurrences
- Modèles de Cox pour identifier les facteurs de risque associés au décès (HR=1,33, 95% CI 1.12- 1.58) (p=0.001)



3958 patients, 421 avec récurrences

# Impact des récidives sur le taux de réadmissions

- Etude de cohort rétrospective dans un grand CHG (US)
- 3950 patients avec ICD incluant 413 patients avec une rICD ont été suivis pendant 180 jours (2003-2008)
- **75% des patients avec rICD ont été ré-admis dans les 30 jours.**
- En analyse multivariée, les rICD étaient significativement associées à davantage de réadmissions (rate ratio=2.54) et de jours d'hospitalisation (rate ratio=3.97) après ajustements sur les données démographiques, les comorbidités et les traitements<sup>1</sup>

# Perception des ICD de la part des patients: une approche quantitative

Données nord américaines

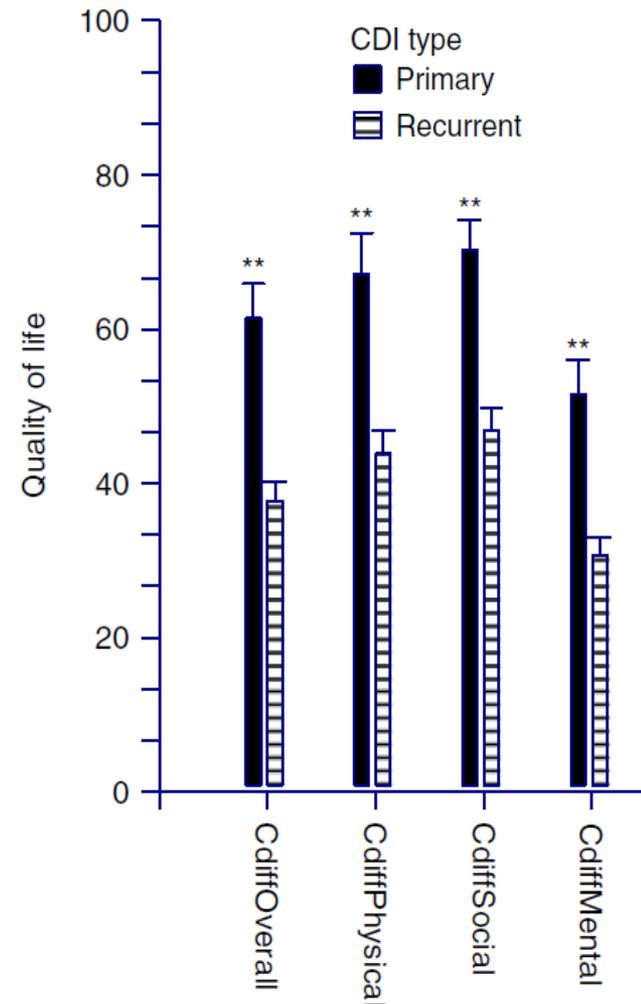
- **Utilisation de questionnaire mesurant la qualité de vie des patients (HRQOL) spécifiques pour ICD (Cdiff36) ou non (EQ5d)**
- **CDiff36 (ou Cdiff 32) questionnaire : 3 domaines majeurs avec 4 sous domaines**
  - Physique : état physique général, plaintes, douleur,
  - Mental : anxiété, dépression,
  - Relations sociales
- **Chaque question est cotée de 1 à 5**
- **98 patients**
  - $52 \pm 16$  ans
  - 28% de premiers épisodes
  - Délai entre diagnostic et entretien :  $4,2 \pm 1,8$  mois

# Perception des ICD de la part des patients: une approche quantitative

Données nord américaines

score between  
0 (worst QoL) to 100 (best QoL)

	Mean	STD
Are you afraid that certain food will worsen your C diff infection?	39,0	29,8
Because of your C diff infection have you been woken up from sleep?	45,7	36,6
Have you been bothered by abdominal pain?	40,8	35,1
Have you been bothered by how much time you spend on the toilet?	49,7	35,1
I have no idea what I should do when I have my C diff infection?	40,1	33,8
My C diff infection is affecting my closest relationships	45,2	32,4
Because of my C diff infection, I have difficulty being around people I do not know	43,1	31,2
I feel that no one understands my C diff infection	48,2	31,8

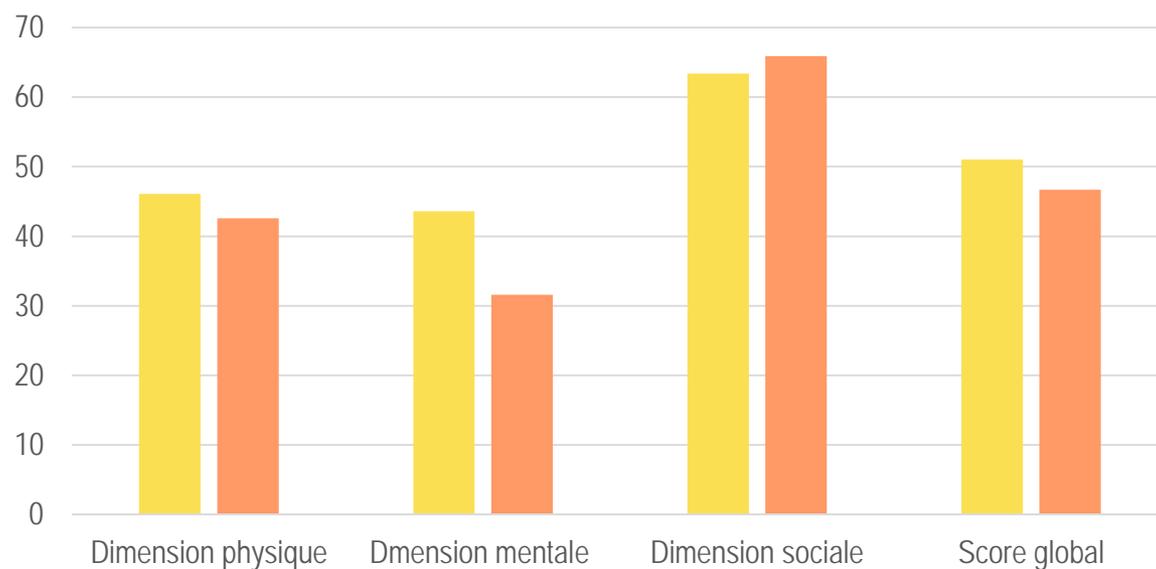


# Perception des ICD de la part des patients: une approche quantitative

Données françaises

- Etude observationnelle auprès de 80 patients dans 7 ES (2016)
- Administration du questionnaire EQ-5D-3L et Cdiff 32 par les patients à 7 (+/-2) jours (perception de leur état de santé avant et pendant l'ICD)

Score Cdiff 32



■ 1er épisode ■ Récidive

# Perception des ICD de la part des patients: une approche quantitative

## Données françaises

- **Calcul des décréments d'utilité**

	Avant l'épisode (N=79)	Pendant l'épisode (N=79)
<b>EQ-5D score (utilité)</b>		
Moyenne (SD)	0,5 (0,4)	0,0 (0,4)
Médiane /Quartile 25 / Quartile 75	0,6 /0,3 / 0,9	-0,1 / -0,3 / 0,4
<b>Décrément d'utilité associé à l'ICD</b>		
Nombre de patients (taux de réponse)		78 (97,5%)
<b>Moyenne (SD)</b>		<b>-0,5 (0,4)</b>
Median / Quartile 25 / Quartile 75		-0,5 / -0,7 / -0,2

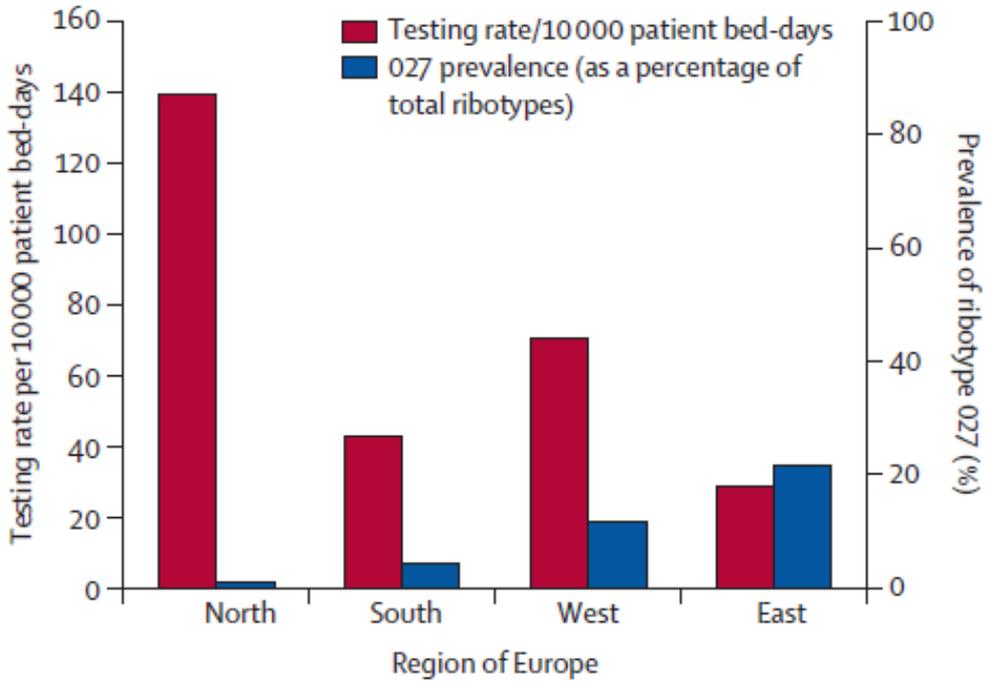
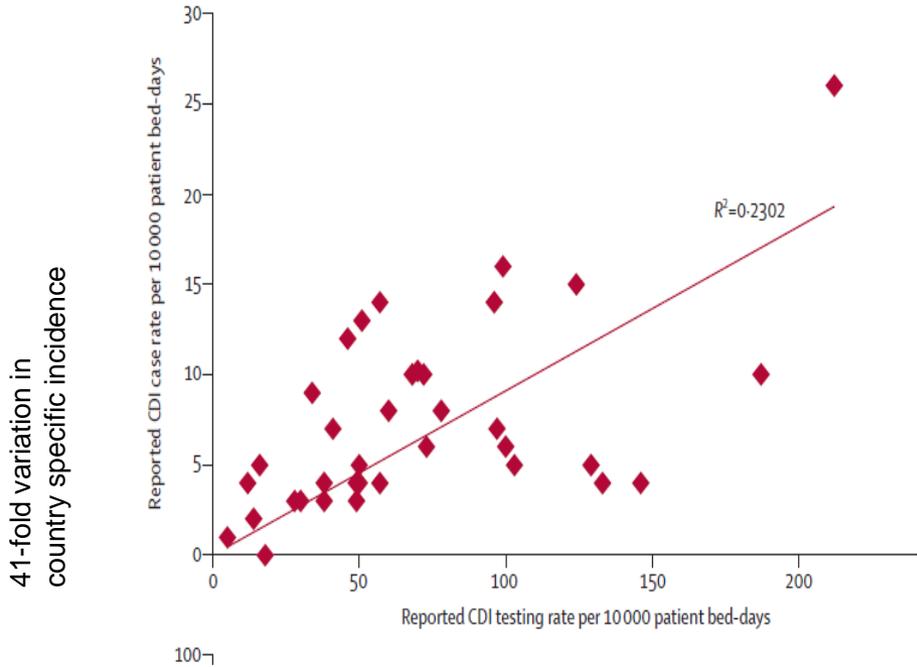
Différence significative de décrétement d'utilité en fonction de la sévérité (Zar score  $\geq 3$ ) ( $p=0.001$ ), l'utilité de base (positive/negative) ( $p= 0.032$ ), et l'age (65a) ( $p=0.041$ ).

# Conclusions

- Les ICD continuent d'augmenter en Europe
- Les ICD entraînent un risque de surmortalité
- Les récurrences représentent une complication majeure des ICD
  - Fréquentes
  - La sévérité clinique semble diminuer au fur et à mesure des récurrences
  - Une part importante de récurrences conduisent à une re-hospitalisation
  - Les récurrences augmentent le risque de décès de 33%.
- La qualité de vie et l'impact sociétal des ICD sont peu évalués
  - Un questionnaire de santé a été spécifiquement évalué pour *C. difficile*
  - L'impact des ICD est plus important en cas de récurrences



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



Variation X48 de la densité de prescription selon les pays

Corrélation inverse entre la prevalence de 027 et la densité de prescription



# Perception des ICD de la part des patients: une approche qualitative

- **Manque d'information sur la façon dont les patients perçoivent et vivent leur ICD**
- **Documentation de l'impact de l'ICD avant , pendant et après la sortie de l'hôpital**
  - Interview semi structuré (basé sur une revue de la littérature ) utilisant des questions ouvertes
  - 24 patients (agés>40 y.) hospitalisés pour une ICD survenues dans les 6 mois précédents
  - Transcription des interviews analysés afin d'identifier les concepts relatifs à la question de recherche en utilisant le logiciel Atlas ti

# Perception des ICD de la part des patients: une approche qualitative

Prior to  
Hosp.

In the  
Hosp.

After  
discharge

## Psychological and emotional impact

- embarrassment-depression, sadness-irritability-anger
- being scared-fear-worry
- loneliness, like an outcast, like a burden

*"They were very concerned about what was I had bacteria or something that they can be also infected"* (US)

## Family

- Concerned, worried
- Scared for themselves
- Help
- Limited visits

*"Really surprised that all this was needed. And I was the only one with these precautions so yes it just felt like you caught the cholera or the plague, you wonder."* (FR)

## Everyday activities

- Not wanting to do anything- no longer able to invite friends
- Not wanting to go out-not being able to have sexual activity

*"It scares the hell out of me. But I'm going to try to be optimistic and assume that it's not going to come back. [...] I don't know how I got it the first time. So if you don't know how you got something, how do you know not to get it again?"* (US)

## Cognitive habit ; difficulty to concentrate

## Physical impact

- weakness
- tiredness

## Professional life

- stop work/taking extended sick leave

# Poids des récidives en termes de: réadmission, dure de séjours

	Canada	France
Auteurs	Sheitoyan-Pesant <i>et al.</i> , CID 2016	Le Monnier <i>et al.</i> , JHI 2015
Type d'étude	Étude rétrospective monocentrique	Étude rétrospective multicentrique
% of récidives entraînant une réadmission	34% (+ 22.6 % sont déjà hospitalisés au moment de la survenue de la récidives)	10% (38.9% surviennent au cours d'un nouveau séjour 51.8% des récidives surviennent pendant le même séjour que l'épisode initial)
Durée d'hospitalisation (jours)	Médiane 7 (IQR 4-14)	Moyenne 13.1 (Médiane 12)
Coût	\$ 6,500	Moyenne €9,695 (Médiane €7,164)