



État des lieux des pratiques de prise en charge des ICD en France

Naghm Khanafer et Philippe Vanhems

Centre International de Recherche en Infectiologie, Laboratoire des Pathogènes Emergents, Equipe Epidémiologie et Santé Internationale,
Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Service d'Hygiène, Epidémiologie, Infectiovigilance et Prévention, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : **Khanafer Nagham**

Titre : **Etat des lieux des pratiques de prise en charge des ICD en France**

 L'orateur ne souhaite pas répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique

 OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

Alere, Astellas

 OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

Alere, Astellas, Sanofi Pasteur

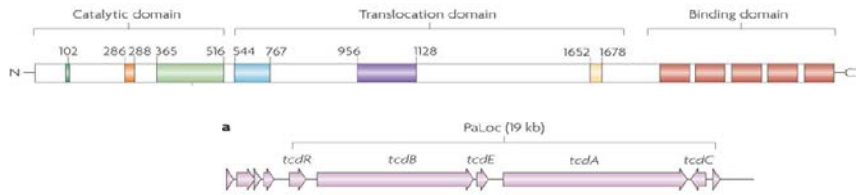
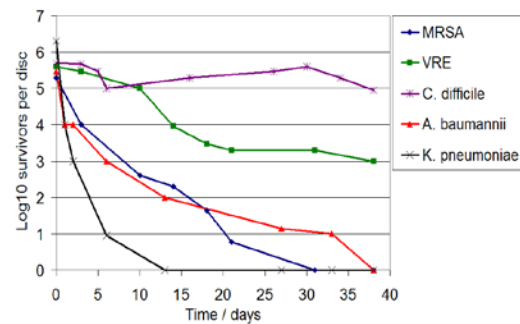
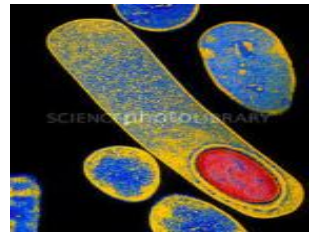
 OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

 OUI NON

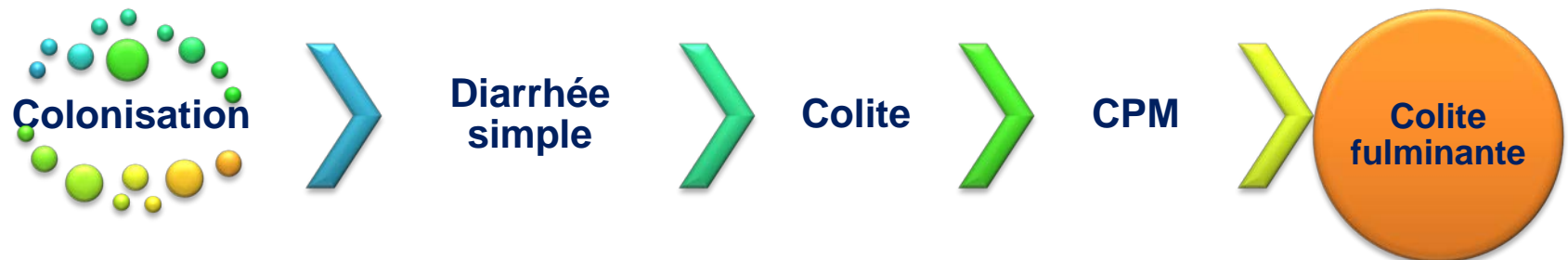
Clostridium difficile

- BGP anaérobie strict
- Eau, sol, tractus GI (Homme et animaux)
- Formes végétatives et sporulées
- Résistance aux agents chimiques et physiques (++)mois)
- Souches toxigènes (pathogènes)
 - Toxine A (*TcdA*)= « entérotoxine »
 - Toxine B (*TcdB*)= « cytotoxine »



Présentations cliniques

- 10 % diarrhées nosocomiales
- 10-25% des diarrhées post ATB
- > 95% CPM
- Complications
 - Mégacôlon toxique, perforation, choc septique (<10%)
 - Colectomies ~ 1%
 - Récidives (2 mois) : 5-50%



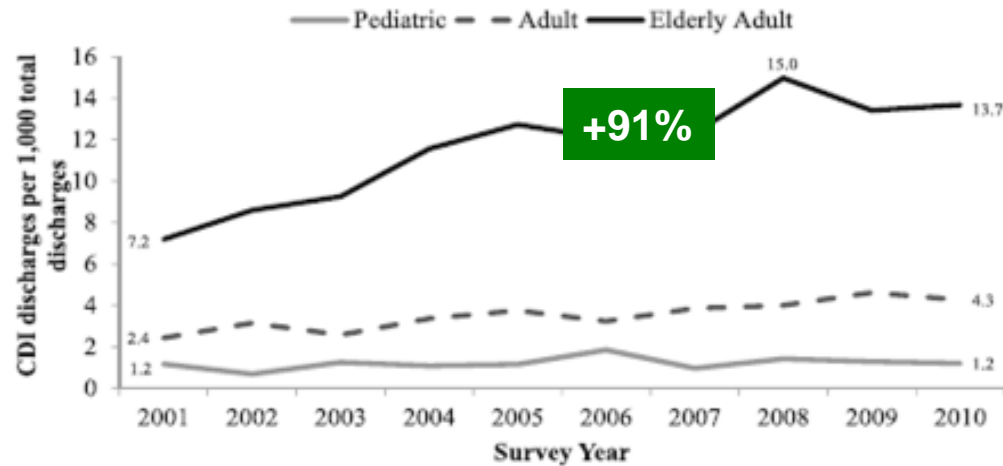
Tous les intermédiaires cliniques possibles,
allant de la colonisation asymptomatique à la forme grave

Contexte actuel des Infections à *C. difficile* (ICD)

- Augmentation de l'incidence (2002-.....)
- ICD plus sévères, plus récidivantes
- Emergence de nouvelles souches (souche épidémique 027, 078, 126...)
- Description plus fréquente de formes communautaires
- Impact médical et économique considérable (++ réhospitalisation pour récidence)

Incidence - USA

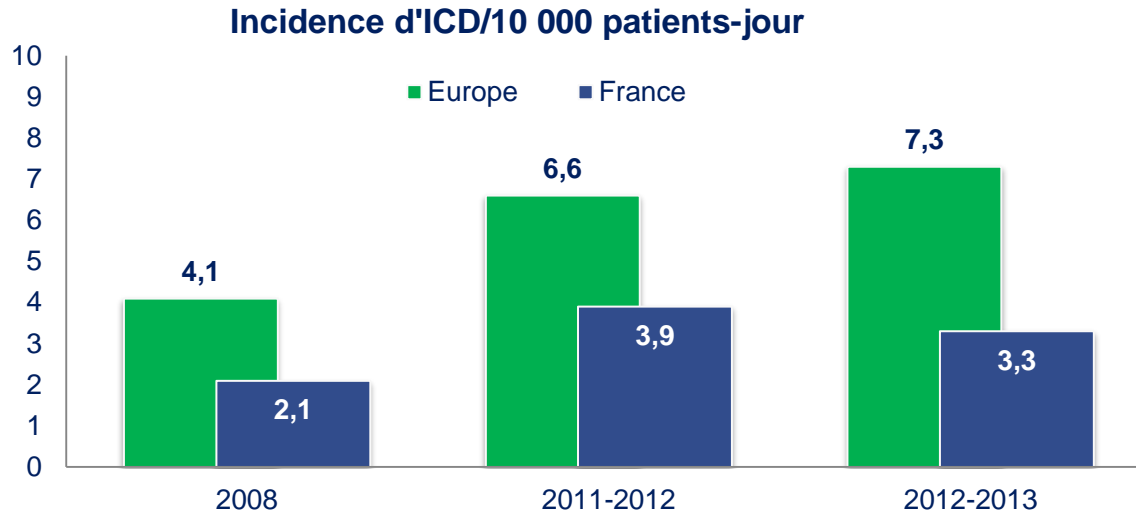
- Etude rétrospective
- U.S. National Hospital Discharge Surveys (2001-2010)
- Patients avec un code diagnostic : 008.45



	Total	≥65 ans	18-64 ans	<18 ans	P
Cas, N	2 279 004	1 538 933	657 513	82 558	-
Incidence/1000 hospitalisations	4,5	11,6	3,5	1,2	<10 ⁻⁴
Mortalité, %	6,9	8,8	3,1	1,4	<10 ⁻⁴
Durée de séjour, jours	8 (4-14)	8 (5-14)	7 (4-14)	6 (3-6)	<10 ⁻⁴

Incidence - France

- 2009 : 2,3 ICD/10 000 patients-jour (ICD-Raisin)
- 2012 : 3,6 ICD/10 000 patients-jour (0,7-6,5/10 000 patients-jour)

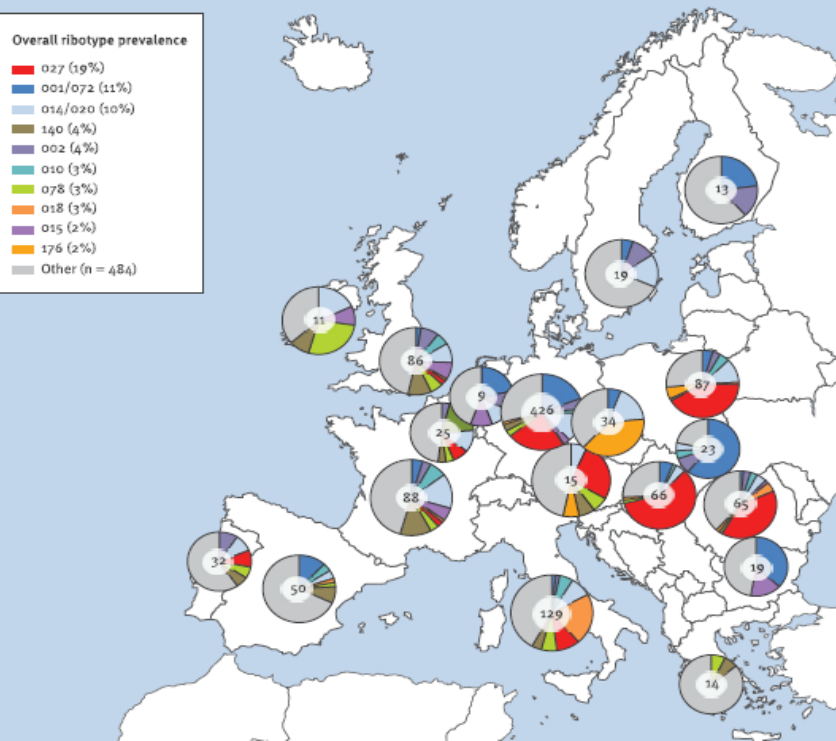


ECDIS : 36 pays (106 ES)

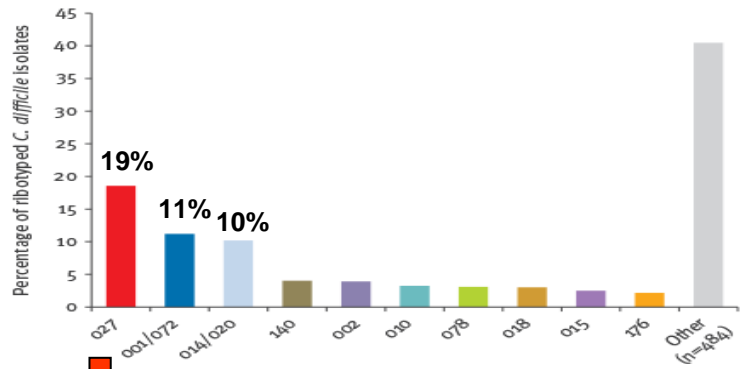
EUCLID : 20 pays (482 ES)

Distribution des PCR-ribotypes - Europe

- **EUCLID (2012 - 2013) : ++ grande diversité de PCR-Ribotypes**
 - 125 RTs différents (19 pays) vs 65 en 2008 (26 pays)



➤ RT ++ fréquent : 027



88% ➔

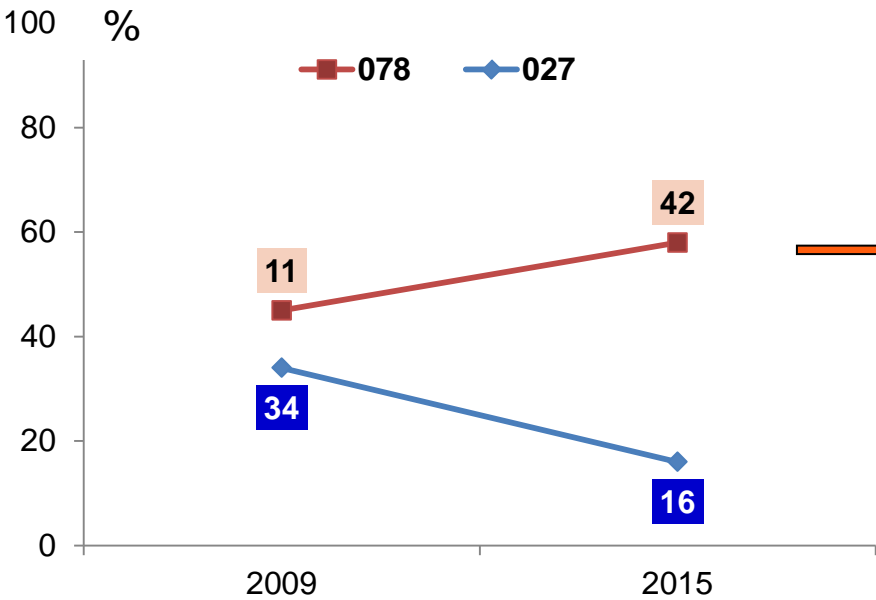
- Allemagne (43%)
- Hongrie (17%)
- Pologne (16%)
- Roumanie (12%)

Davies et al. Eurosurveillance 2016; Bauer et al. Lancet 2008

Distribution des PCR-ribotypes - Belgique

➤ Etude multicentrique (2010 - 2015)

- 3333 souches (110 ES)
- 299 RTs



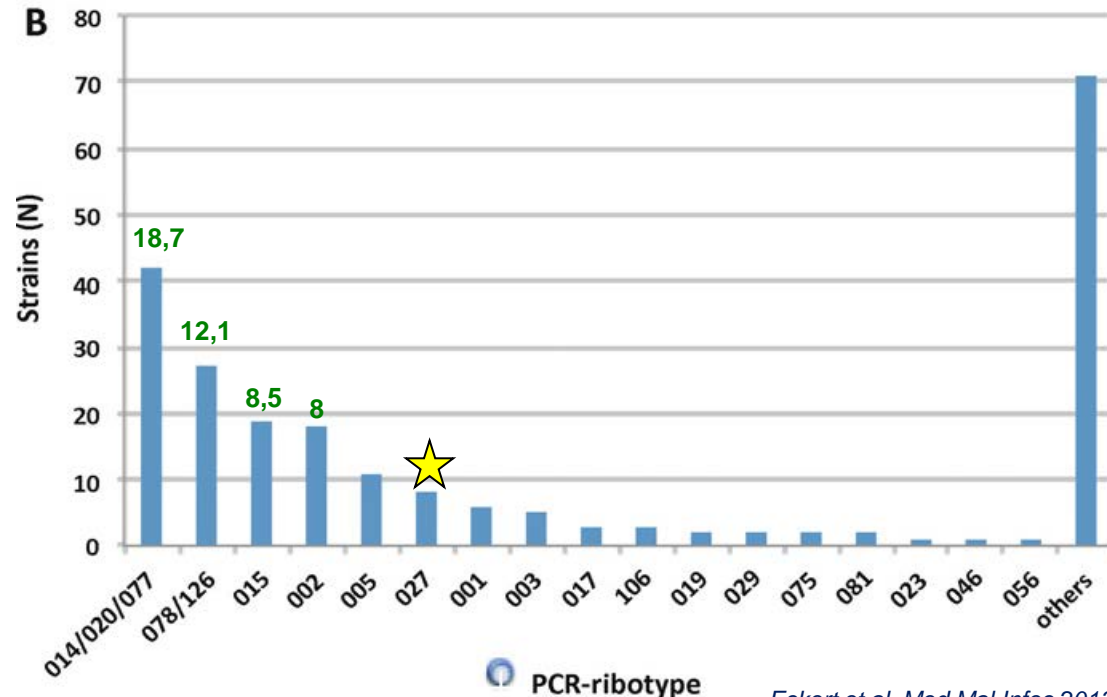
Ribotype (Brazier)	Recurrent episode			
	N with non-missing data	N recurrent	%	P ^a
R014	322	29	9%	n.s.
R020	219	22	10%	n.s.
R002	207	24	12%	n.s.
R078	180	12	7%	0.14
R027	115	25	22%	<0.001
R005	92	5	5%	0.15
R106	87	16	18%	<0.01
Other	1476	133	9%	0.10
Total	2698	265	10%	

Ribotype (Brazier)	Complications			
	N with non-missing data	N severe	%	P ^a
R014	299	26	9%	n.s.
R020	225	15	7%	n.s.
R002	190	16	8%	n.s.
R078	169	20	12%	0.02
R027	110	13	12%	0.07
R005	89	6	7%	n.s.
R106	75	5	7%	n.s.
Other	1353	86	6%	0.02
Total	2499	187	7%	

Distribution des PCR-ribotypes - France

➤ Surveillance nationale ICD-RAISIN 2009

- 224 souches (53 ES)
- 17 RTs
- RTs plus fréquents : 014/020/077, 078/126, 015, 002, et 005



Facteurs de risque d'ICD

Facteurs liés à l'hôte

- Age ≥ 65 ans
- Pathologies sous-jacentes (insuffisance rénale, cancer,,...)
- Immunodépression
- ...

Facteurs modifiant la flore intestinale

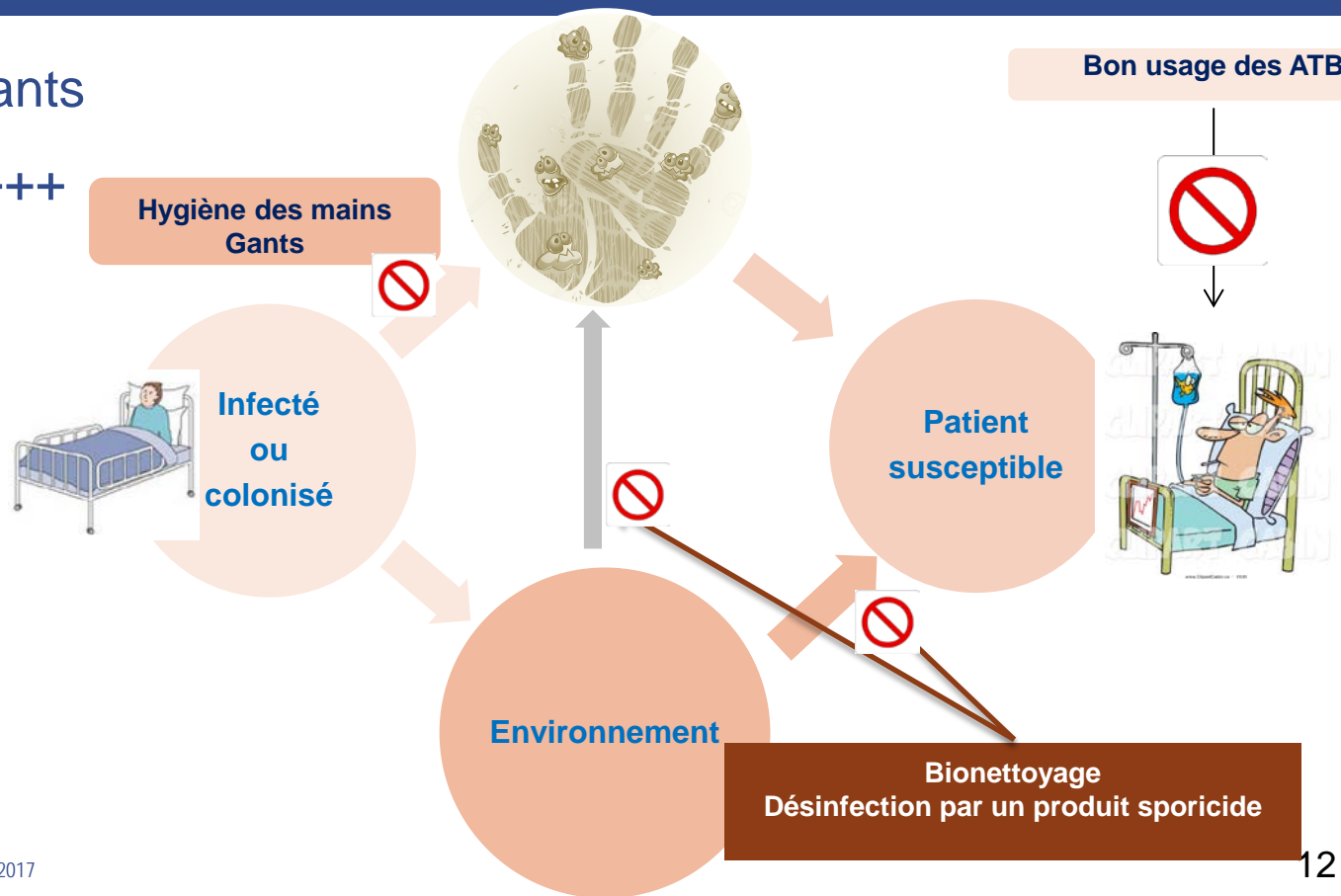
- **ATB ++** (Céphalosporines, Quinolones, Co-amoxiclav, Clindamycine)
- Chimiothérapie, immunosuppresseurs
- Anti-acides (résultats conflictuels)
- Chirurgie GI
- Sonde gastrique
- ...

Facteurs qui augmentent l'exposition au CD

- Mains et environnement contaminés
- Durée d'hospitalisation
- Eau et aliments contaminés
- Animaux
- ...

Transmission du *C. difficile*

- Mains des soignants
- Environnement +++



Contrôle et prévention des ICD

Prévention de la transmission croisée

- Diagnostic rapide
- Chambre individuelle
- Précautions « contact » : gants, surblouse
- Hygiène des mains (eau+savon)
- Environnement (produit sporicide)

Diminution de l'incidence

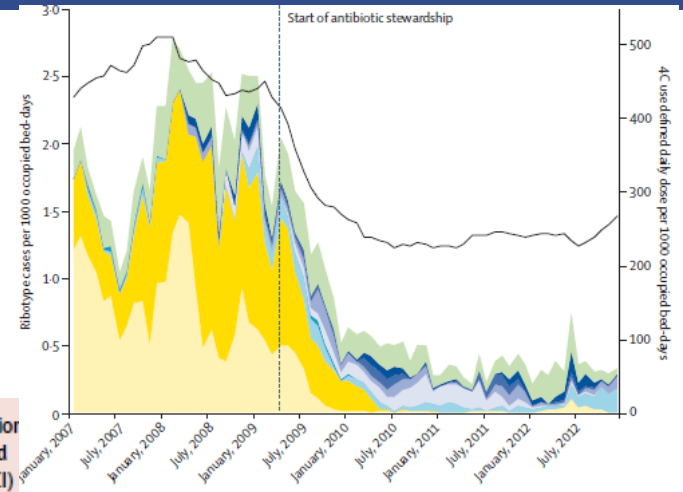
Contrôle de l'émergence

- Bon usage des ATB
- Restriction des ATB à haut risque

Impact de la restriction des ATB

➤ Programme national (Ecosse) : mai 2009

- Diminution de l'utilisation de : ciprofloxacine, clindamycine, co-amoxiclav et céphalosporines
- Adultes : ≥16 ans

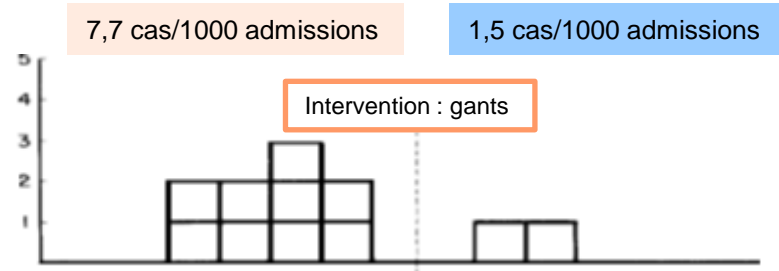


	Without intervention	With intervention	Marginal difference in Clostridium difficile prevalence density			C difficile infection cases prevented per year (95% CI)
			Absolute reduction (95% CI)*	p value	Relative reduction (95% CI)†	
Hospitals						
Hospital antibiotic stewardship (May, 2009; per 1000 occupied bed-days)	1-562	0-550	1-01 (0-268 to 1-76)	0-0077	68% (33 to 76)	374 (99 to 648)
Community						
Primary care antibiotic stewardship (May, 2009; per 100 000 inhabitant-days)	0-151	0-102	0-049 (0-011 to 0-087)	0-0086	32% (8 to 57)	85 (22 to 150)
Indirect effects of hospital antibiotic stewardship (May, 2009; per 100 000 inhabitant-days)‡	0-136	0-102	0-034 (-0-001 to 0-074)	0-0586	25% (0 to 42)	58 (-2 to 128)
Combined (per 100 000 inhabitant-days)	0-185	0-102	0-083 (0-045 to 0-121)	<0-0001	45% (31 to 54)	143 (78 to 208)

Prévention de la transmission croisée-Mains

➤ Contamination des mains

- 0-59%
- Corrélée à la contamination environnementale
- 2 outbreaks impliquant soignants
- Transmission patient-soignant : 6 séries de cas



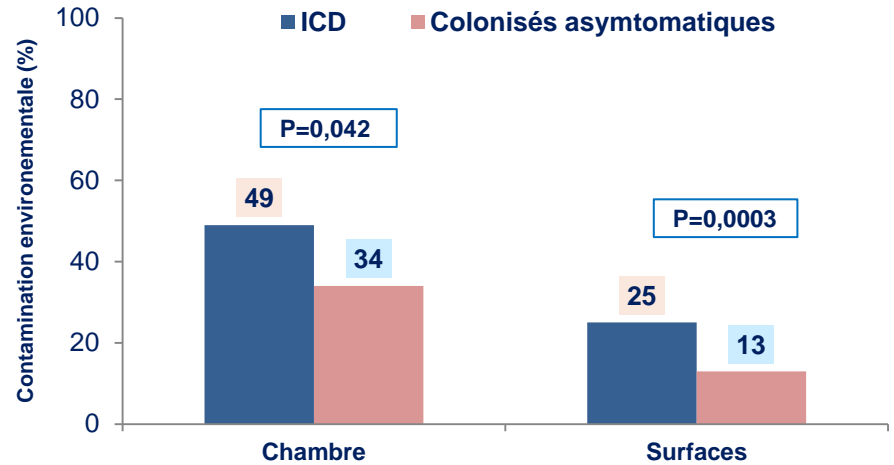
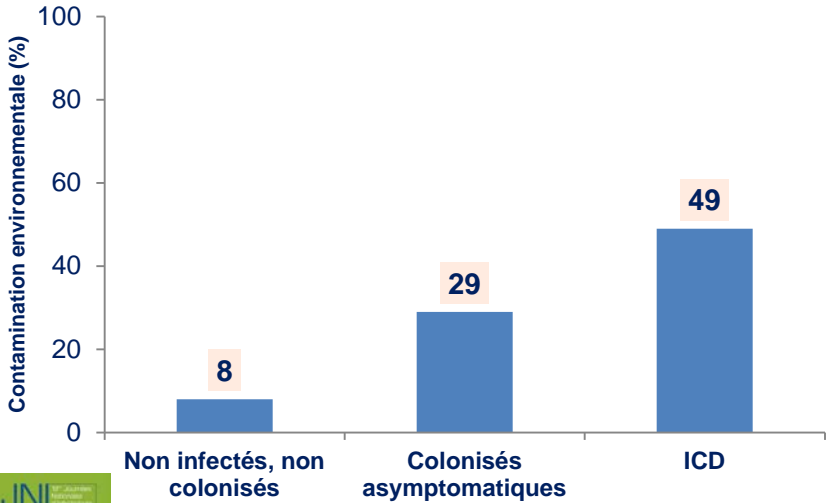
**Hygiène des mains
Port de gants**

Variable	Multivariate model	
	aOR (95% CI)	P
No. of high-risk contacts	2.78 (1.42–5.45)	.003
More than 2 contacts with environment	0.33 (0.03–3.48)	.35
More than 4 contacts with gloves	0.59 (0.05–6.17)	.66
At least 1 contact without gloves	6.26 (1.27–30.78)	.02

Technique	Mean reduction	
	± SD, log ₁₀ CFU/cm ²	P ^a
Chlorhexidine washing	0.90 ± 0.37	.005
Isagel	0.11 ± 0.20	.177
Endure	0.37 ± 0.42	.040 ^b
Purell	0.14 ± 0.33	.250

Prévention de la transmission croisée-Environnement

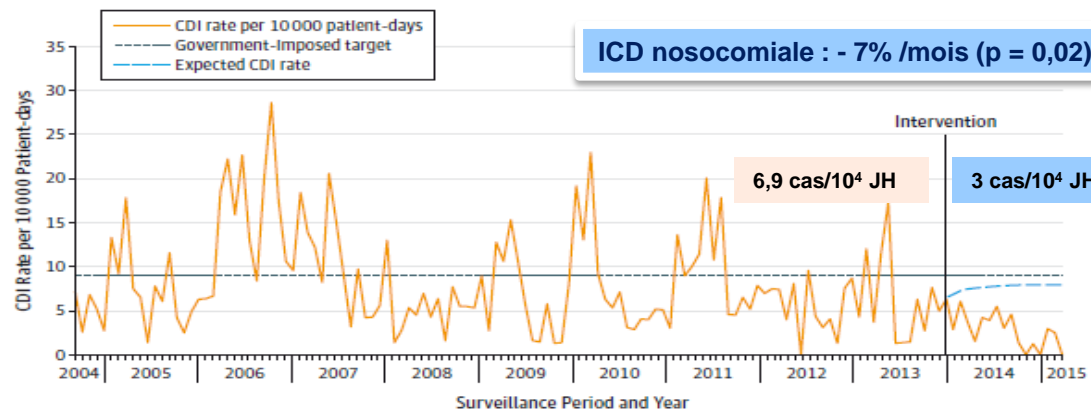
- Taux de contamination : 9,7%-58%
- Isolement *C. difficile* : chambres de patients ni colonisés ni infectés et dispositifs médicaux
- Possibilité de dissémination aérienne des spores



Colonisation asymptomatique

- Quebec Heart and Lung Institute (354 lits)
- 19/11/13 - 7/3/15
- 7599 patients (4,8% colonisés)
- **Eviter un cas = screening 121 patients + isolement 6 patients colonisés**

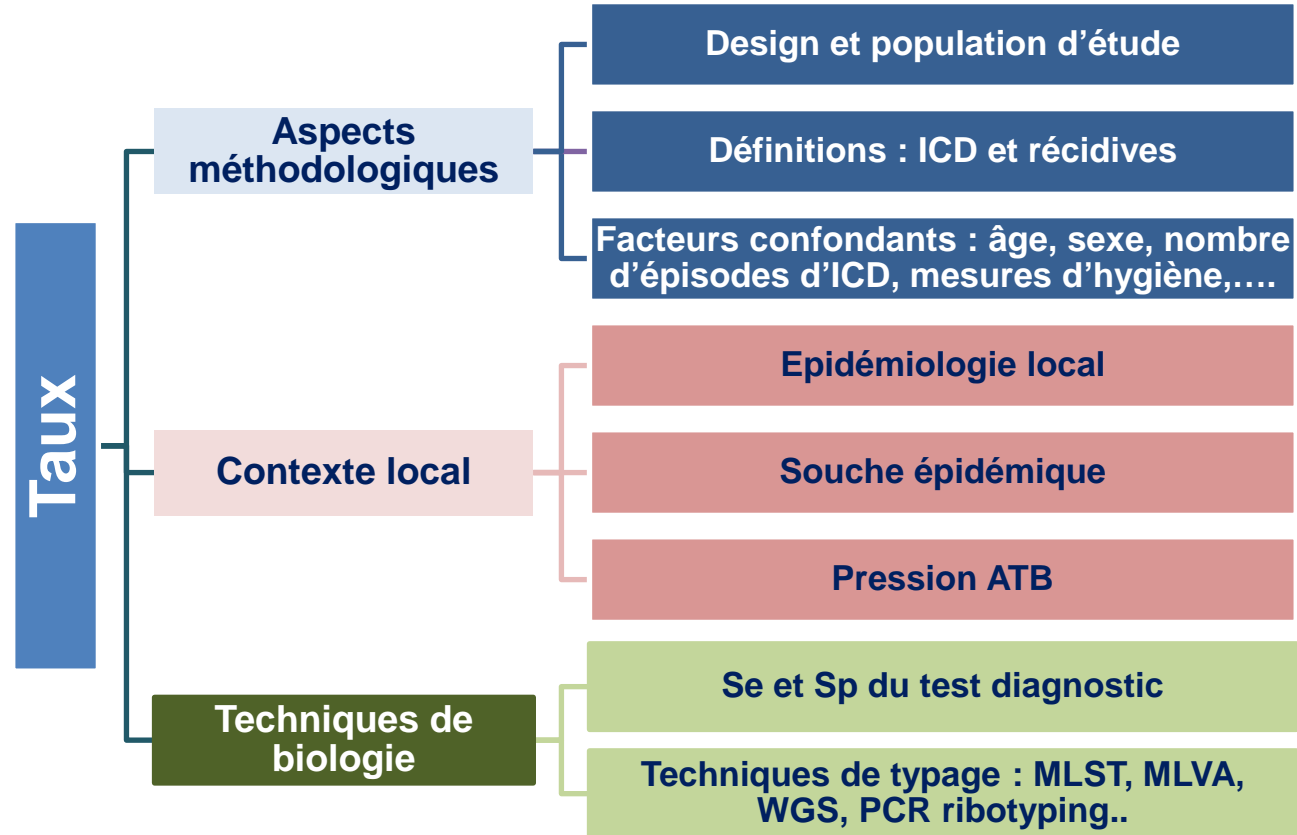
Figure 1. Incidence of Health Care–Associated *Clostridium difficile* Infection (CDI) per 4-Week Period According to Standardized Surveillance Definitions, August 2004 to March 2015, Québec Heart and Lung Institute, Québec City, Canada



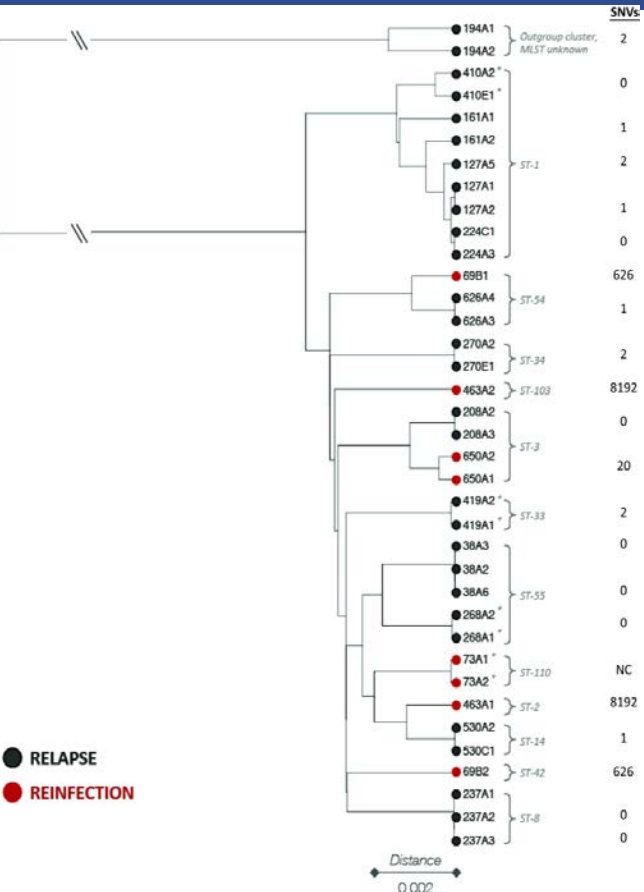
- **Coût de l'intervention : 130 000\$**
- **Coût d'un cas d'ICD : 3 427-9 960\$**
- **Gain : 216 000-627 000\$ (- 63 cas d'ICD sur les 101 attendus)**

Taux des récurrences

- En moyenne 20% dans les 2 mois qui suivent l'épisode initial (5-50%)



Récidives : rechute ou reinfection?

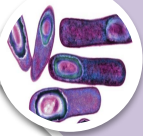


- Etude monocentrique, USA
- WGS (37 souches)
- 16 patients avec 19 récidives
- Délai médian de survenue de récidives : 53,5 jours
- **84% (16 récidives) = même souche**
- 16% (3 récidives) : réinfection avec une nouvelle souche

Facteurs de risque des récurrences



- Age
- Sévérité de pathologies sous-jacentes
- Insuffisance rénale, MICI, ...



- ATCD d'ICD
- ICD sévère
- RT : 027 (?)



- Durée d'hospitalisation
- Séjour en réanimation



- ATB thérapie (antérieure et concomitante)
- Nutrition entérale
- Antiacides (?)

Impact clinique et économique des récidives (France)

➤ Etude rétrospective

- 12 ES
- 906 patients (979 hospitalisations)
- 118 récidives (12%)
- Coût : données hospitalières et CPAM
- En cas de récidive : durée de séjour multipliée par un facteur 2,55 (63,8 jours versus 25,1 jours)
- Surcoût : **9 575€(moyenne)**



Extrapolation au niveau national :

Surcoût annuel : 163,1 millions d'euros

12,5% (20 millions) liés aux récidives

Traitement d'ICD

- Recommandations : choix thérapeutique en fonction de la présentation clinique et du risque de récurrences
- Trois catégories : simple-moderée; sévère; sévère-complicquée
- Critères différents pour définir la sévérité :
 - Signes évidents : état de choc, perforation intestinale, péritonite
 - Moins de consensus : caractéristiques du patient et/ou certains paramètres cliniques

Critères de sévérité

	IDS/SHEA 2010	ACG 2013	ESCMID 2014	WSES 2015	ASID 2016	
Examen physique	Fièvre $\geq 38,5^{\circ}$ C		+	+	+	
	Frissons			+		
	Sensibilité abdominale		+			
	Iléus	+	+	+	+	
	Signes de péritonite/perforation			+	+	
	Instabilité hémodynamique	+	+	+	+	
	Insuffisance respiratoire		+	+		
	Altération de la conscience		+			
Admission en réanimation		+	+		+	
Données biologiques	Globules blancs	$\geq 15,000 /\text{mm}^3$	$\geq 15,000/\text{mm}^3$ ou $< 2000 /\text{mm}^3$	$\geq 15,000/\text{mm}^3$; $> 20\%$ PNN	$\geq 15,000/\text{mm}^3$	$\geq 15,000 /\text{mm}^3$; $> 20\%$ PNN
	Créatinine	$\geq 1.5 \times$ baseline	Insuffisance rénale	$\geq 1.5 \times$ baseline ou $> 133 \mu\text{M/L}$	Augmentation	$\geq 1.5 \times$ baseline
	Albumine		$< 30 \text{ g/L}$	$< 30 \text{ g/L}$	$< 25 \text{ g/L}$	$< 25 \text{ g/L}$
	Lactate		$> 2.2 \text{ mmol/L}$	$\geq 5 \text{ mmol/L}$	Augmentation	Augmentation
Radiographie et colonoscopie	CPM			+		+
	Mégacôlon	+		+		+
	Epaississement de la paroi colique			+		+
	Densité de la graisse péricolique			+		+
	Ascite inexpliquée			+		+
Hôte	Age > 65 ans			+		
	Sévérité des ATCD			+		
	Immunodépression			+		

Choix thérapeutique

	IDSA/SHEA 2010	ACG 2013	ESCMID 2014	WSES 2015	ASID 2016
ICD modérée (et risque de récidives)	Métronidazole	Métronidazole Vancomycine (absence de réponse après 5-7 jours de métronidazole)	Métronidazole Ou Vancomycine ou fidaxomicine (si risque de récidives)	Métronidazole Vancomycine (absence de réponse au métronidazole) ou fidaxomicine (si risque élevé de récidives)	Métronidazole Vancomycine (absence de réponse au métronidazole)
ICD sévère	Vancomycine	Vancomycine	Vancomycine Ou Fidaxomicine Ou Métronidazole + vancomycine Ou Tigecycline	Vancomycine	Vancomycine
ICD sévère compliquée	Vancomycine + métronidazole	Vancomycine + métronidazole		Vancomycine + métronidazole	Métronidazole + vancomycine TMF ou fidaxomicine ou tigecycline (3ème ligne)

Choix thérapeutique

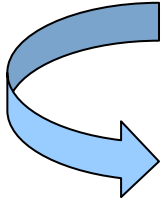
	IDSA/SHEA 2010	ACG 2013	ESCMID 2014	WSES 2015	ASID 2016
Première récidive	Idem premier épisode (fonction de la sévérité)	Idem premier épisode (fonction de la sévérité)	Vancomycine Ou Fidaxomicine Ou Métronidazole	Idem premier épisode (fonction de la sévérité) Fidaxomicine	Vancomycine
Récidives multiples	Vancomycine	Si 2ème: Vancomycine ≥3ème : TMF	TMF Vancomycine Fidaxomicine	Vancomycine Ou Fidaxomicine	Vancomycine Fidaxomicine (risque élevé de récidives) TMF Rifaximine (si échec TRT et impossibilité de TMF)

Pratiques actuelles en France - Réseau DIFTEC

- Peu de données au niveau national
- **DIFTEC : réseau national** (infectiologues, hygiénistes et microbiologistes)
- Objectif : évaluer et améliorer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques au cours des ICD
- Logiciel gratuit accessible aux professionnels hospitaliers
- Pilotage par un comité scientifique
- Soutien financier d'Astellas qui n'a pas accès aux données saisies dans l'outil et ne génère aucune analyse à partir de celles-ci

Pratiques actuelles en France - Réseau DIFTEC

- Premiers résultats de l'état des lieux de la prescription réalisée par les praticiens lors de la survenue d'une ICD



Adéquation avec les recommandations de bonne pratique de l'ESCMID?

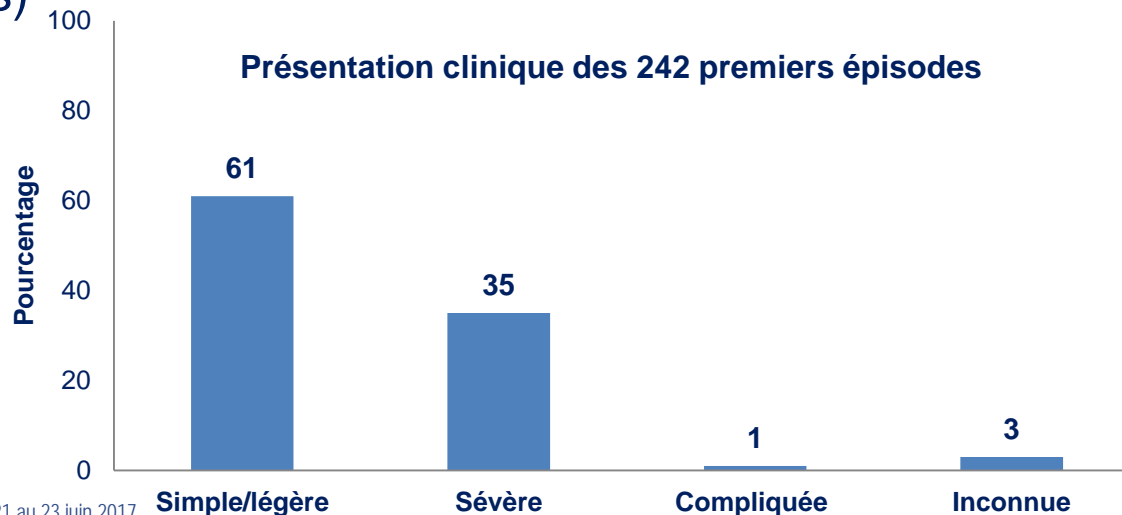
Poster affiché : BACT-06

« Le logiciel DIFTEC® a été utilisé pour la capture, le partage et l'analyse des données dans le but de l'évaluation des pratiques de soins dans les infections à Clostridium difficile. Il est financé par Astellas Pharma France qui en est le propriétaire. Le projet DIFTEC® a reçu l'autorisation de la CNIL (Décision DE-2015-081). »

« Le logiciel DIFTEC® utilisé pour la saisie des données est financé par Astellas Pharma France qui en est propriétaire. Les auteurs de la publication sont responsables, de l'analyse des résultats, de la rédaction et de l'approbation de ce manuscrit. Astellas Pharma n'a pas été impliqué dans le recueil ou l'analyse des données et n'a pas participé à la rédaction, la relecture ou l'approbation du manuscrit. »

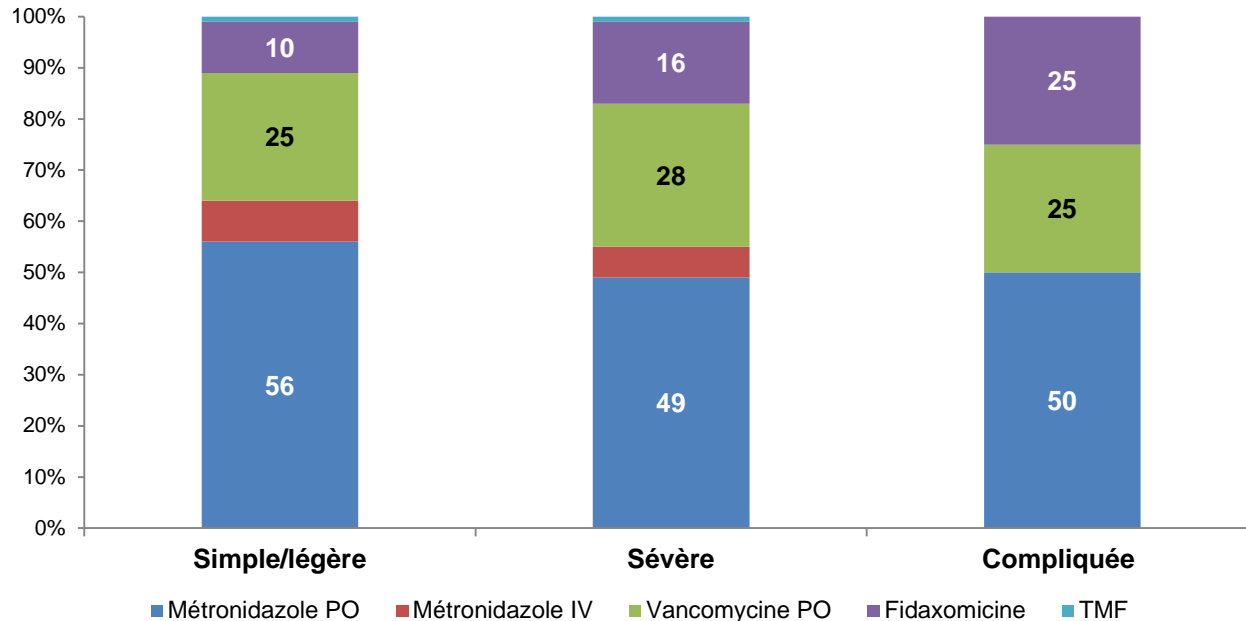
Pratiques actuelles en France - Réseau DIFTEC

- Données de 17 centres : 287 épisodes d'ICD (242 premiers épisodes, 31 récurrences et 14 multi-récurrences)
- Moyenne d'âge : 71(\pm 19 ans) ; Sexe ratio H/F : 0,72
- Durée moyenne de séjour : 26 \pm 25 jours ; Taux de survie (fin d'hospitalisation) : 87% (29 décès)



Pratiques actuelles en France - Réseau DIFTEC

- Prise en charge thérapeutique : métronidazole PO (61%), vancomycine PO (30%), fidaxomicine (14%) et TMF (1%)

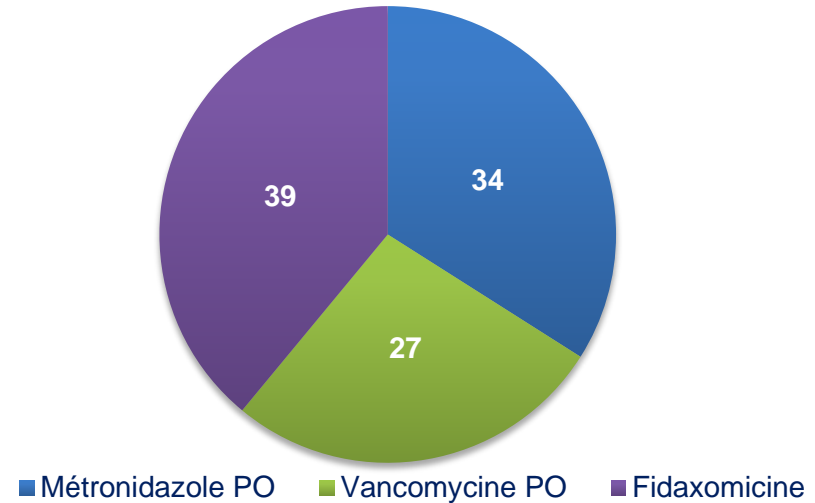


Pratiques actuelles en France - Réseau DIFTEC

➤ FDR observés chez les patients ayant présenté une récurrence

- Antécédent d'ICD (93%)
- Antibiothérapie préalable (81%)
- Prise d'IPP (52%)
- Immunodépression (27%)

Traitement de la 1^{ère} récurrence



Take home messages

➤ **Augmentation de l'incidence des ICD en France**

- Diagnostic sous-estimé

➤ **Manque de données au niveau national**

- Penser à la participation au réseau DIFTEC (logiciel gratuit)

➤ **Manque d'évidence scientifique pour de nombreux aspects liés à la prise en charge de cette infection**

- Définitions : ICD sévère, récurrence

➤ **Le profil de patients susceptibles à l'ICD a changé**

- Cas communautaire; absence de FDR classiques (ATB, hospitalisations..); patients jeunes

➤ **Emergence de nouvelles souches**

- Importance de la surveillance

➤ **Bon usage des ATB**

➤ **La prévention de la transmission croisée**

- Précautions contact
- Lavage des mains et port de gants
- Désinfection de l'environnement

