

Facteurs associés à la colonisation asymptomatique par *Clostridioides difficile* à l'admission : étude de cohorte prospective dans un centre hospitalo-universitaire

Nagham Khanafer^{1,2}, Sabrina Bennia¹, Géraldine Martin-Gaujard³, Laurent Juillard⁴, Thomas Rimmelé⁵, Laurent Argaud⁵, Olivier Martin⁵, Pierre Cassier⁶, François Vandenesch⁶, Philippe Vanhems^{1,2}

¹ Service d'Hygiène, Epidémiologie, Infectiovigilance et Prévention, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ² Centre International de Recherche en Infectiologie, Laboratoire des Pathogènes Emergents, Equipe Epidémiologie et Santé Internationale, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; ³ Service de gériatrie, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁴ Service de néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁵ Service de réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁶ Institut des agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Conflits d'intérêt

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation :

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Abbott, Astellas
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Abbott; Anios, Astellas, Sanofi Pasteur
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Financement

- **FINOVI (AO-10)**



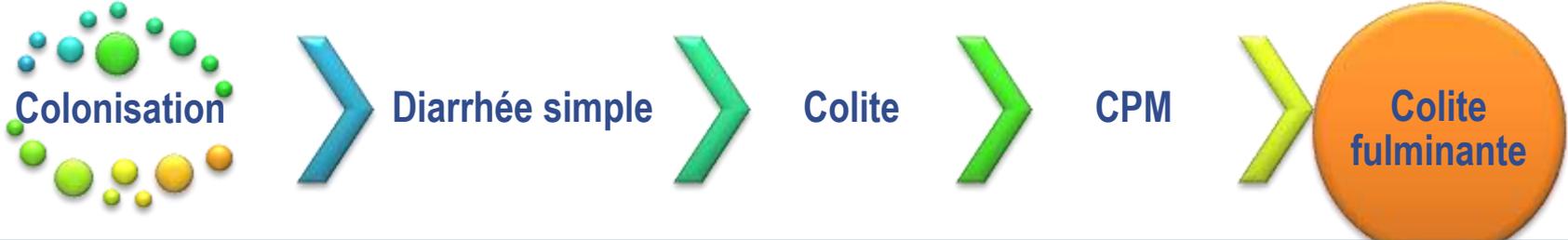
Contexte actuel des Infections à *Clostridioides (Clostridium) difficile* (ICD)

- 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



C.difficile

- 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

C. difficile : colonisation asymptomatique

Population	Taux de portage
Nouveau-nés et enfants	18–90%
Adultes sains	0–17,5%
Personnes âgées en maison de retraite ou long séjour	0–51%
Agés	0,6–15%
Non âgés	4–29%
Rééducation (spinale)	11–50%
VIH	4%
Professionnels de santé	0–13%
Patients hospitalisés	
Mucoviscidose	18–47%
Service chirurgie	17%
Réanimation	7%
MICI	11%
Hématologie	8%

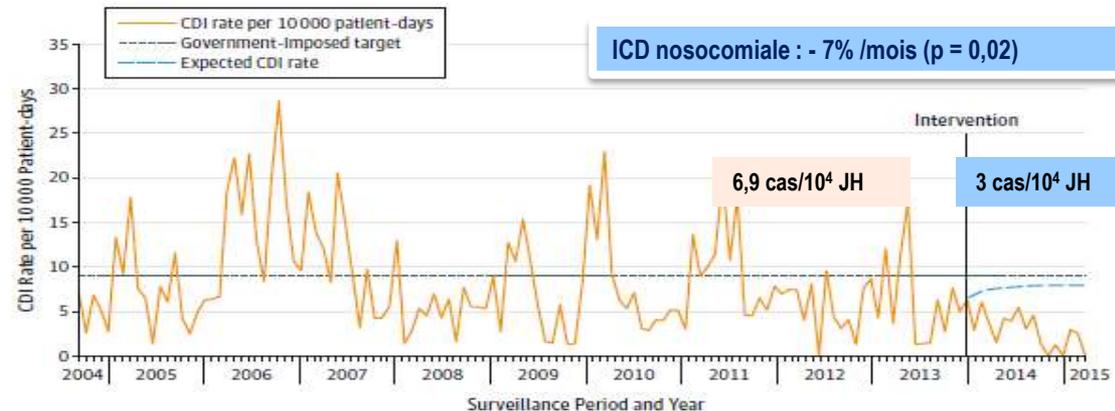
1-5% souches toxigènes



Colonisation asymptomatique : impact du screening?

- 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)

Objectifs/Méthode

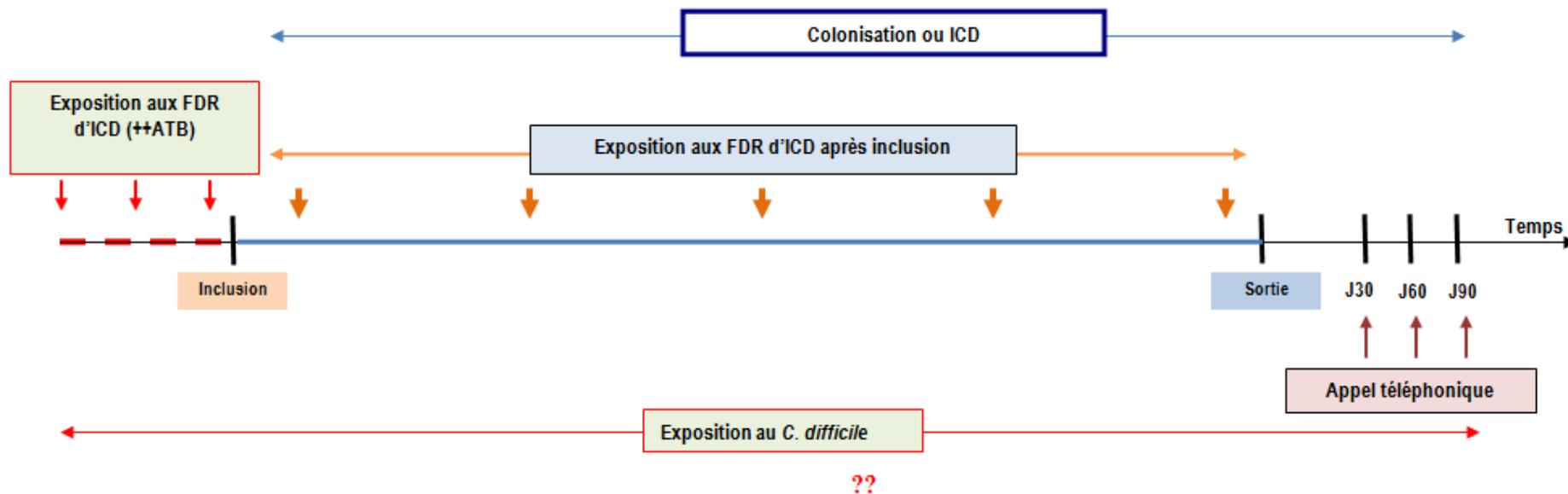
- **Estimer la proportion des patients colonisés à l'admission**
- **Déterminer les facteurs associés à la colonisation à l'admission**



Cohorte prospective à l'hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon

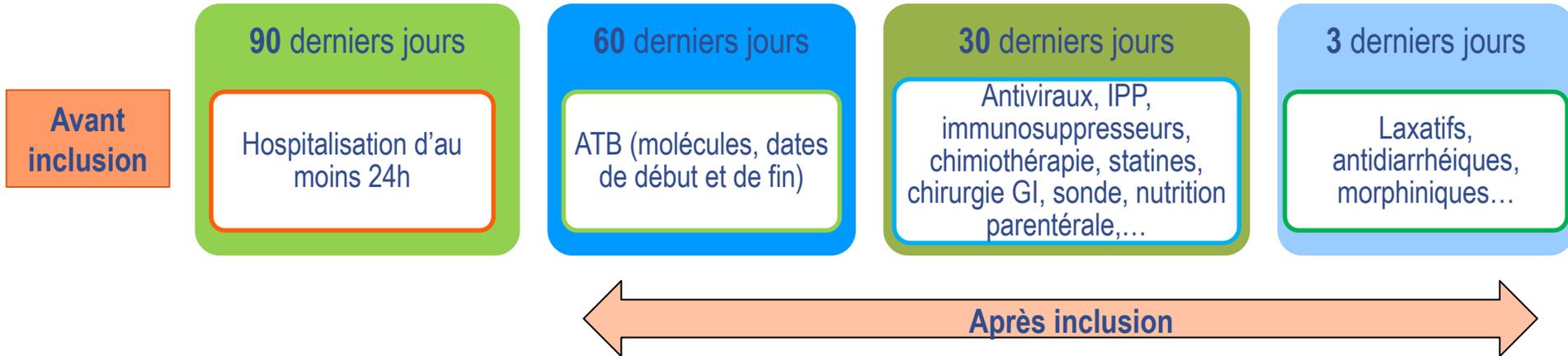
- **7 unités : gériatrie court et long séjours (n=3); réanimation médicale et chirurgicale (n=3) et néphrologie (n=1)**
- **Suivi post inclusion**

Méthode – design



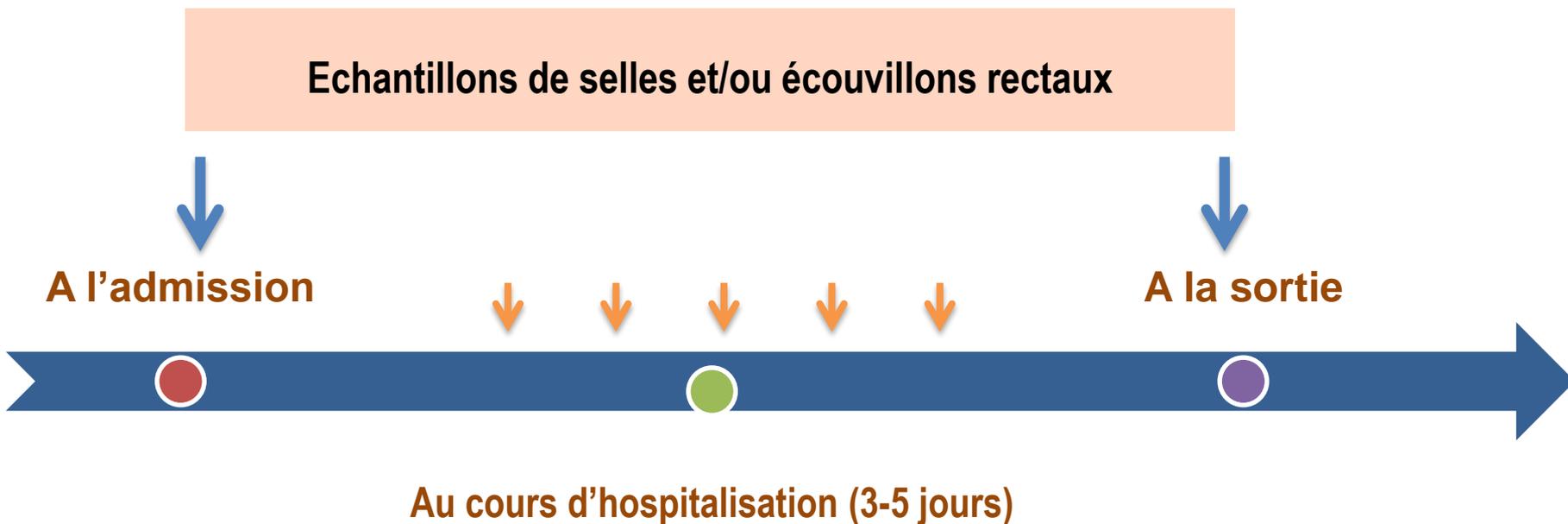
Méthode – données et analyses statistiques

- Données démographiques
- ATCD
- Exposition aux FDR

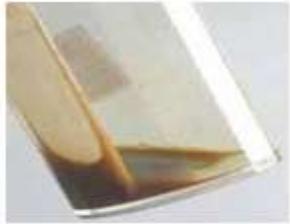


- **Analyses statistiques** : descriptives et régression logistique uni et multivariée (logiciels R et SPSS)

Méthode – prélèvements



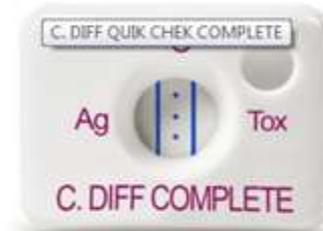
Méthode – prélèvements



Selles (liquides ou non)



*Ecouvillon



+ (GDH ou GDH & toxines +)



Culture anaérobie à 37°C pour 48h



Isolement sur
gélose ChromID
pour typage



Méthode – prélèvements



Ecouvillon



Milieu d'enrichissement
(thioglycolate+ATB+taurocholate)
puis incubation à 37°C pour 5-10 j



Culture sur gélose CLO à 37°C pour
48h



Isolement sur gélose ChromID



Résultats

- **539 patients :**

- Age moyen : 71,6 ans (min-max : 18-99)
- 52,9% hommes

- **Provenance :**

- Domicile : 392 (72,7%)
- Autre ES : 95 (17,6%)
- Maison de retraite : 46 (8,5%)
- Centre de rééducation : 3 (0,6%)
- Autre : 3 (0,6%)

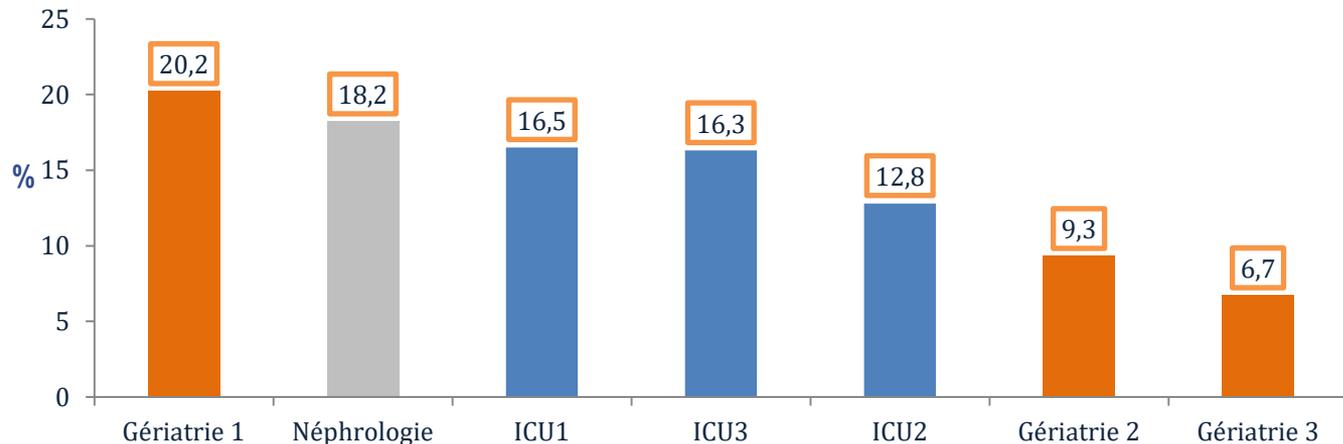
- **403 (74,8%) patients admis directement dans le service participant**



Résultats

• Durée de séjour (jours)

	Moyenne (min-max)	Médiane (IQR)
A l'hôpital	23,7 (2-252)	13 (8-27)
Service d'inclusion	15,4 (1-175)	9 (5-15)

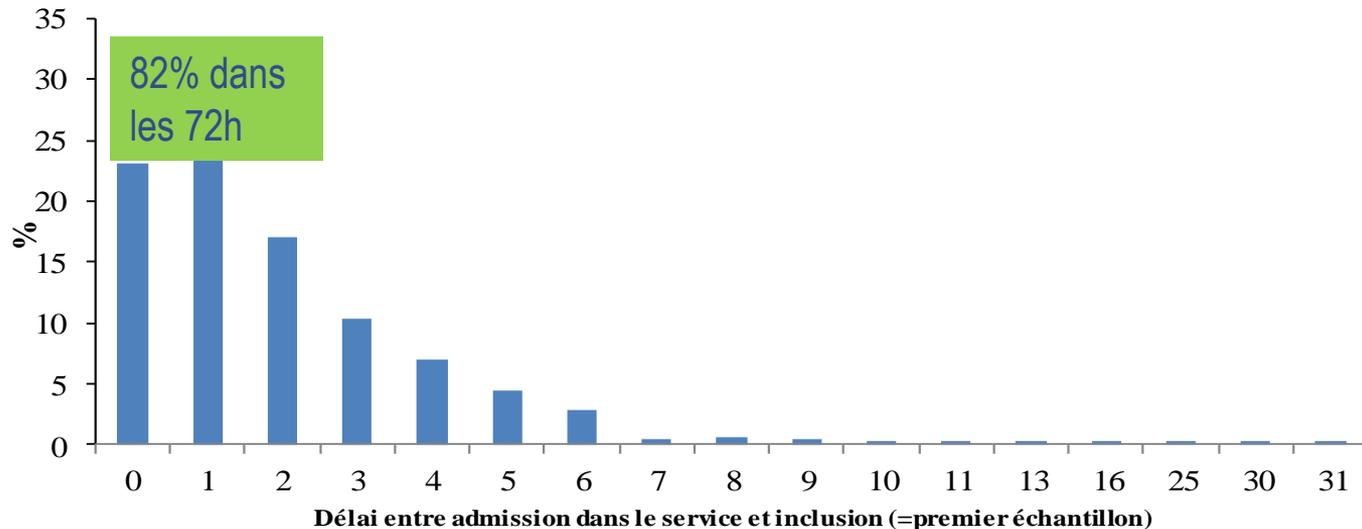


• Décès au cours du séjour : 71 patients (13,2%)



Résultats

- Incidence d'inclusion : **61,3/100 nouveaux patients admis (35,7-100)**
- Nombre d'échantillons attendus : **1416-2001**
 - 1458 échantillons collectés : 506 selles et 952 écouvillons (=3820 cultures) **73-103%**
 - Délai médian d'inclusion post admission (453 admis après le début d'inclusion) : 1 j (IQR : 1-3) (moyenne : 2,1 (min-max : 0-31) j)



Résultats

- **Colonisation à l'admission : 20 patients (3,7%)**
 - 16 en réanimation (80%)
 - CDT : 12 patients (60%)
 - **ICD : 2 patients à J30 (16,7%)**
- **Colonisation au cours d'hospitalisation : 2,3% (=13 patients)**
 - CDT : 9 patients (69%)
 - **ICD : un patient à J30 (11,1%)**

	Test négatif à l'inclusion, n=519 (%)	Présence de <i>C. difficile</i> , n=20 (%)	P
Age ≥65 ans	361 (69,6)	14 (70)	0,97
Sexe (femmes)	251 (48,4)	3 (15)	0,003
Pathologies sous-jacentes	481 (92,7)	19 (95)	0,69
Maladies CV			
HTA	294 (56,6)	9 (45)	0,30
IC	151 (29,1)	7 (35)	0,57
IM	25 (4,8)	1 (5)	0,97
Maladies endocriniennes			
Diabète type 1	15 (2,9)	1 (5)	0,59
Diabète type 2	117 (22,5)	4 (20)	0,79
Dyslipidémie	98 (18,9)	5 (25)	0,50
Maladies GI			
Cirrhose	12 (2,3)	0 (0)	0,49
Hépatite	6 (1,2)	0 (0)	0,63
ICD	5 (1)	2 (10)	<10 ⁻³
Insuffisance hépatique	2 (0,4)	0 (0)	0,78
Maladie de Crohn	3 (0,6)	0 (0)	0,73
Rectocolite	1 (0,2)	0 (0)	0,84
Ulcère gastrique	25 (4,8)	1 (5)	0,97

Test négatif à l'inclusion, n=519 (%)

Présence de *C. difficile*, n=20 (%)

P

Tumeurs

Cancer solide	114 (22)	5 (25)	0,75
Leucémie	4 (0,8)	0 (0)	0,69
Lymphome	8 (1,5)	1 (5)	0,24

Maladies neurologiques

AVC	53 (10,2)	4 (20)	0,16
Démence ou maladie d'Alzheimer	51 (9,8)	1 (5)	0,47
Epilepsie	20 (3,9)	0 (0)	0,37
Maladie de Parkinson	24 (4,6)	1 (5)	0,94

Maladies pulmonaires

Asthme	15 (2,9)	0 (0)	0,44
BPCO	69 (13,3)	4 (20)	0,39

Autres

Anémie	17 (3,3)	0 (0)	0,41
Malnutrition	61 (11,8)	3 (15)	0,67
Maladie systémique	8 (1,5)	0 (0)	0,58
Ostéoporose	28 (5,4)	2 (10)	0,38
Polyarthrite	8 (1,5)	0 (0)	0,58

Dans les 3 derniers mois

Hospitalisation d'au moins 24h	177 (34,1)	14 (70)	0,001
--------------------------------	------------	---------	-------

Dans les 60 derniers jours

ATB	274 (52,8)	16 (80)	0,02
-----	------------	---------	------

N° d'ATB, médiane (IQR)	1 (0-2)	2 (1-3)	0,001
-------------------------	---------	---------	-------

Pénicillines	159 (30,6)	11 (55)	0,02
---------------------	------------	---------	------

Amoxicilline	31 (6)	3 (15)	0,10
--------------	--------	--------	------

Co-amoxiclav	73 (14,1)	5 (25)	0,17
--------------	-----------	--------	------

Tazocilline	70 (13,5)	5 (25)	0,14
-------------	-----------	--------	------

Céphalosporines	155 (29,9)	11 (55)	0,02
------------------------	------------	---------	------

Ceftriaxone	90 (17,3)	8 (40)	0,01
-------------	-----------	--------	------

C4G	4 (0,8)	1 (5)	0,05
-----	---------	-------	------

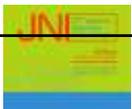
	Test négatif à l'inclusion, n=519 (%)	Présence de <i>C. difficile</i> , n=20 (%)	P
Quinolones	49 (9,4)	2 (10)	0,93
Ciprofloxacine	24 (4,6)	1 (5)	0,94
Lévofloxacine	3 (0,6)	1 (5)	0,02
Ofloxacine	22 (4,2)	1 (5)	0,87
Autres ATB			
Aminosides	45 (8,7)	4 (20)	0,08
Bactrim®	26 (5)	3 (15)	0,05
Clindamycine	18 (3,5)	2 (10)	0,13
Imipénem	18 (3,5)	3 (15)	0,009
Linézolide	4 (0,8)	1 (5)	0,05
Macrolides	27 (5,2)	1 (5)	0,97
Métrnidazole	67 (12,9)	7 (35)	0,005
Vancomycine	34 (6,6)	1 (5)	0,78

Résultats

	OR (IC95%)	P
Sexe (hommes vs femmes)	21,64 (1,42-329,74)	0,03
ATCD		
ICD	10,22 (0,77-135,52)	0,08
Hospitalisation dans les 3 derniers mois	6,38 (1,42-28,61)	0,02
Ostéoporose	12,37 (1,16-131,52)	0,04
Exposition dans les 30 derniers jours		
Nutrition parentérale	8,88 (1,36-57,88)	0,02
Statines	2,88 (0,72-135,52)	0,13
Exposition dans les 60 derniers jours		
Amoxicilline	9,98 (1,72-57,90)	0,01
C4G	13,06 (1,07-158,78)	0,04
Métronidazole	5,54 (1,39-22,08)	0,02

Discussion/conclusion

Auteurs, revue, année	Pays	Taux de colonisation CDT	FDR
Yingchao et al, 2019	Chine	3,1% (acquisition)	Durée du séjour, nombre de pathologies sous-jacentes, maladies respiratoires et traitement par vancomycine
Le Monnier et al, ECCMID 2017	France	4,5% (prévalence un jour donné / multicentrique)	Délai entre admission et prélèvement et prise d'ATB
Furuya-Kanamori et al, 2017	Australie	5,5% (surveillance répétée)	Reflux GO, nombre des hospitalisations dans les 12 derniers mois et ATB au cours du séjour
Kong et al, AJIC 2015	Canada	4,05% à l'admission	Hospitalisation dans les 12 derniers mois , corticoïdes, ICD et AC anti toxine B
Alasmari et al, CID 2014	USA	15% à l'admission	Age, provenance d'un autre ETS et hospitalisation récente
Leekha et al, AJIC 2013	USA	9,7% à l'admission	Hospitalisation récente , dialyse chronique, et corticoïdes
Loo et al, NEJM 2011	Canada	3% colonisation nosocomiale	Hospitalisation dans les 2 derniers mois , chimiothérapie, IPP, anti H2, et AC anti toxine B
Zacharioudakis et al, Am J Gastro 2015	Revue	8,1% à l'admission	Hospitalisation dans les 3 derniers mois (pas d'association avec les ATB, IPP ou CDI)



Discussion/conclusion

- 
- Etude prospective avec évaluation de la prévalence de la colonisation à l'admission et de l'incidence d'acquisition au cours du séjour
 - 3 mois de suivi post inclusion
 - Données +++ avant inclusion et au cours d'hospitalisation
 - Nbs : prélèvements et inclusion à l'admission >

- 
- Etude monocentrique limitée à certains services
 - Pas de prélèvements biologiques en dehors du service d'inclusion
 - Certains patients non prélevés
 - Technique de recherche?

Discussion/conclusion

- 1^{ère} (??) étude française : colonisation à l'admission et au cours d'hospitalisation
- Taux < de colonisation à l'admission
- FDR pour cibler un dépistage à l'admission
- Microbiote?
- Etude multicentrique + analyses métagénomiques?

